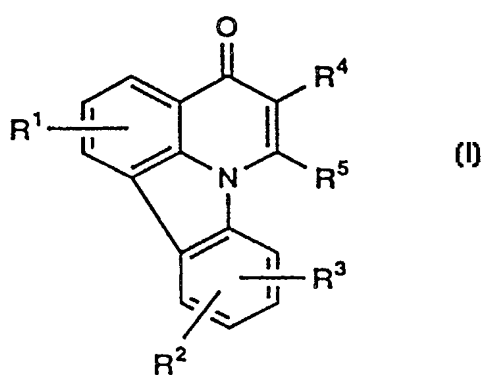


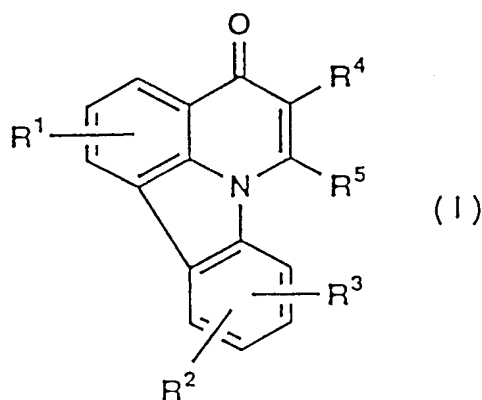


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, A61K 31/435, 31/44, 31/495, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO99/26946</b></p> <p>(43) 国際公開日 1999年6月3日(03.06.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04307</p> <p>(22) 国際出願日 1997年11月26日(26.11.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒160 東京都新宿区四谷1丁目7番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大橋昌行(OHASHI, Masayuki)[JP/JP] 首藤敏之(SHUDO, Toshiyuki)[JP/JP] 西島和三(NISHIJIMA, Kazumi)[JP/JP] 野津起人(NOTSU, Tatsuto)[JP/JP] 菊池 暁(KIKUCHI, Akira)[JP/JP] 柳橋和利(YANAGIBASHI, Kazutoshi)[JP/JP] 西田英光(NISHIDA, Hidemitsu)[JP/JP] 〒160 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 渡辺望稔, 外(WATANABE, Mochitoshi et al.) 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書</p>
<p>(54)Title: <b>PYRIDOCARBAZOLE DERIVATIVES WITH cGMP-PDE INHIBITORY ACTIVITY</b></p> <p>(54)発明の名称 cGMP-PDE阻害作用を有するピリドカルバゾール誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Novel pyridocarbazole derivatives which have a highly selective inhibitory action on cyclic GMP-phosphodiesterase (hereinafter abbreviated to cGMP-PDE); a process for producing these; preventives and/or therapeutic agents for pulmonary hypertension, ischemic heart diseases, and diseases for which cGMP-PDE inhibition is effective, characterized by comprising at least one of the derivatives as the active ingredient; and intermediates useful for producing the derivatives.</p>		

本発明は、高選択的サイクリック GMP-ホスホジエステラーゼ（以下、c GMP-PDEと略記する）阻害作用を有する新規なピリドカルバゾール誘導体、それらの製造方法、その少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする、肺高血圧症、虚血性心疾患、または c GMP-PDE 阻害作用が有効な疾患の予防および／または治療剤、およびピリドカルバゾール誘導体を製造するために有用な中間体に関する。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

## 明 細 書

c G M P - P D E 阻害作用を有するピリドカルバゾール誘導体

## 技術分野

本発明は、高選択的サイクリック G M P - ホスホジエステラーゼ（以下、c G M P - P D E と略記する）阻害作用を有する新規なピリドカルバゾール誘導体、それらの製造方法、その少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする医薬、特に肺高血圧症、虚血性心疾患、または c G M P - P D E 阻害作用が有効な疾患の予防および／または治療剤、およびピリドカルバゾール誘導体を製造するために有用な中間体に関するものである。

## 背景技術

血管内皮細胞由来弛緩因子の本体は一酸化窒素（以下 N O と略記）であり、狭心症治療薬ニトログリセリンと同様サイクリック G M P （以下 c G M P と略記）の増加を介してその血管弛緩作用を発現することが明らかにされた。すなわち、生体内には内因性の亜硝酸薬様弛緩因子が存在し、カテコールアミンをはじめとする内因性の収縮因子に対抗して血管の緊張を調節し適切な血流の保持に寄与している。従って、N O あるいは c G M P の低下は、血管緊張を亢進し組織血流の低下ひいては循環障害あるいは虚血性心疾患を引き起こすと考えられる。

N O 産生細胞の一つである冠動脈内皮細胞の傷害に起因する血管緊張は、心筋組織血流の不足を招き狭心症発作の原因となると考えられている。これは内因性

弛緩因子NO-c GMP系の障害により生じる。亜硝酸薬の血管拡張作用は、血管径によって弛緩の程度が異なり、より太い冠動脈をより強く弛緩するという作用部位特異性があり、これまでよく用いられてきた。しかし、亜硝酸薬は作用時間が短く長期使用すると作用が減弱するという欠点がある。また、血管拡張薬の中でもジピリダモールのようなアデノシン増強薬のように冠動脈の細い部分を拡張して冠動脈血流量を増加させる薬物は、病巣部位よりむしろ健常部位の心筋血流が増加し、より虚血が悪化するため（いわゆるスチール現象）、狭心症の悪化や胸痛といった副作用を示すことが指摘されている。

最近、これまで有効な治療薬のなかった肺高血圧を呈する様々な病態において、NOガス吸入療法の有用性が報告されている。NOガスはc GMPの増加を介して血管を弛緩させ肺動脈圧を低下させることから、肺循環系に対してc GMP産生系の賦活化が選択的に肺動脈を拡張し、肺高血圧症の治療につながると期待されている。これまでカルシウムブロッカーを始めとして多くの血管拡張性薬剤が肺高血圧症の治療に試みられてきたが、いずれも全身血圧を下げる効果の方が肺動脈圧を下げる効果より強く、実用化に至っていない。予後の改善効果が確認されているものは酸素療法である。しかしながら、重篤な副作用として酸素中毒が起こり、長期間在宅酸素療法が適用された患者では肺浮腫、肺繊維化など肺病変の発生が報告されている。また、NOガス吸入療法においても、使用されるNOガスが大気汚染物質であるNO<sub>x</sub>の1つであり、また、酸素との共存下で容易にNO<sub>2</sub>が発生することから、気道や肺に悪影響を及ぼす可能性があり、投与には十分な注意が必要とされており、長期の使用には問題点が多い。しかるにc GMP分解系を抑制することによってもc GMPの濃度を維持し、肺



動脈圧を選択的に低下させることができると考えられる。すなわち、特異的にサイクリックGMPの分解を触媒する酵素ホスホジエステラーゼ（以下、PDEと略記）の阻害剤がこのような副作用のない新しい治療薬として期待される。

このようにPDEを阻害すればcGMPが増加し、これらの治療につながると考えられるが、現在PDEには少なくとも7種類のアイソザイムの存在が確認されている。そのうち5種類のアイソザイムが広く多くの組織に共通して分布している。cGMPを選択的に分解するアイソザイムは2つあり、PDEタイプI（カルモジュリン依存性PDE）、およびPDEタイプV（cGMP-PDE）の2つである。一方、PDEタイプIII、およびPDEタイプIVは、cAMPを選択的に分解し、PDEタイプIIには基質選択性がない。後3者のアイソザイムを阻害するとcAMPが増加し、心筋収縮力の増加、心拍数の増加、全身血圧の低下など様々な副作用が起こることが容易に予想される。とりわけ、タイプIIIのPDEの阻害によりcAMPが増加し、心筋の収縮が増加することはよく知られていることである。また心筋内でcGMPを増加させると収縮力が低下するとの報告もあるが、タイプVのPDEは心筋における分布は認められていない。従って、タイプVのPDEを選択的に阻害することにより、全身血圧を低下する作用や心臓に対する副作用の少ない選択的な作用が期待される。

また、最近、NOを遊離する化合物がcGMPを介して血管平滑筋細胞増殖抑制作用を示すことが明らかとなっている。例えば、ガーグ（Garg）ら（ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（J. Clin. Invest. ）， 83巻， 1774-1777頁， 1989年）、中木（Nakaki）ら（ヨーロッパジャーナル オブ ファーマコロジー

(Eur. J. Pharmacol.), 189巻, 347-353頁, 1990年)は、ラット大動脈中膜より得た培養血管平滑筋細胞に、NOを遊離する化合物ニトロプルシド、ニトログリセリンや硝酸イソソルビドあるいは8-ブロモ-cGMPを作用させるとその増殖が抑制されることを報告している。従って、cGMPを増やすことが、動脈硬化、PTCA後の再狭窄において血管平滑筋細胞の増殖の抑制につながることを示唆される。

現在までのところcGMP-PDE阻害剤としては、例えばピラゾロピリミドン誘導体として欧州特許公開526004号公報、プリノン誘導体として特開平2-88577号公報、フェニルピリミドン誘導体として特開平2-295978号公報、キナゾリン誘導体として特開平6-192235号公報、特開平7-10843号公報もしくは国際特許公開93/12095号、またはフトラジン誘導体として国際特許公開96/05176号公報にそれぞれ開示があるが、本発明化合物のようなピリドカルバゾール骨格を有する化合物にcGMP-PDE阻害作用があることは先行技術に開示されていない。また、PDEアイソザイム選択性については欧州特許公開526004号公報および国際特許公開93/12095号公報にタイプVとタイプIIIの間のアイソザイム選択性が開示されているが、その選択性に基づいて臨床で十分な作用を発揮し実用化されるまでには到っていない。

一方、ピリドカルバゾール誘導体についてみると、これまでにPDE阻害作用が報告されたことはなく、血管拡張作用、肺高血圧症、虚血性心疾患に有効であるとの報告もない。

本発明の目的は酵素選択性が高く強力なcGMP-PDE阻害作用を有し、副

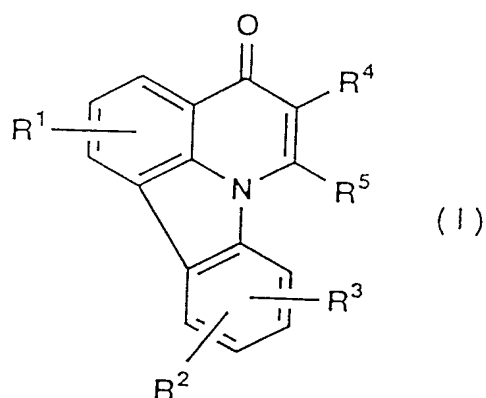
作用が少なく安全性の高い新規な化合物を提供することである。

また、それらの製造方法、それらを製造するために有用な中間体、それらを含む医薬および医薬組成物を提供することである。特に前述のような従来技術における問題点を少なくとも一つ以上克服した肺高血圧症、虚血性心疾患または c G M P - P D E 阻害作用が有効な疾患の予防および／または治療剤を提供することである。

## 発明の開示

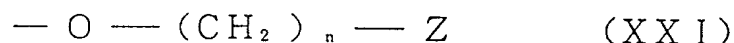
本発明者らはタイプ V の P D E を強力にかつ選択的に阻害し、安全性が高い薬剤を得るべく、鋭意研究を重ねてきた結果、新規なピリドカルバゾール誘導体およびその塩が強力かつ選択的にタイプ V の P D E 阻害活性を持つことを見だし、本発明を完成するに至った。

本発明の第一の態様は、下記式 (I)



(式中、 $R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキ

シエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシ基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または下記式 (XXI)



(式中、Z は、水素原子、カルボキシ基、1 個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、1 個のカルボキシ基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホルルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基を表し、n は 1 ないし 6 を表す) であり；R<sup>2</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護

されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、4-モルホルルアセチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または1個の炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり； $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり； $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良いカルボキシル基、フェノキシ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、4-モルホルルカルボニル基、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1ないし2置換されていても良いベンジル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジ

ル基、または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基であり； $R^5$  は、水素原子またはメチル基であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  が同時に水素原子であるときは、 $R^4$  は、水素原子、ベンジル基、4-ジエチルアミノベンジル基またはフリルメチル基ではない。) で表される化合物、またはその塩、またはそれらを有効成分とする医薬である。

上記式 (I) で表わされる化合物において好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

$R^1$  は、置換位置は 2 位が好ましく、水酸基、または下記式 (XXI)



(式中、Z は、水素原子、カルボキシル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、水酸基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基もしくはピリミジニル基を表し、n は 1 ないし 4 を表す) であることが好ましい。

また、 $R^1$  は、置換位置が 2 位であり、水酸基、または下記式 (XXI)



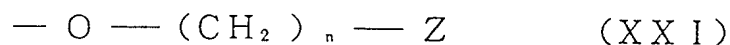
(式中、Z は、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 また 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし

4 のアルカノイル基、水酸基、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基を表し、 $n$  は 1 ないし 4 を表す。) であることが、より好ましい。

$R^2$ 、 $R^3$  が同時に水素原子でないことが好ましく、 $R^2$  の置換位置が 9 もしくは 10 位であり、 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 $R^3$  が水素原子であることが好ましい。さらに、 $R^2$  が置換位置が 9 位のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり、 $R^3$  が水素原子であることがより好ましい。

$R^4$  は、水素原子、炭素原子数 1 または 2 のアルキル基、ピリミジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基であることが好ましい。さらに、 $R^4$  は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であることが、より好ましい。 $R^5$  は、水素原子であることが好ましい。

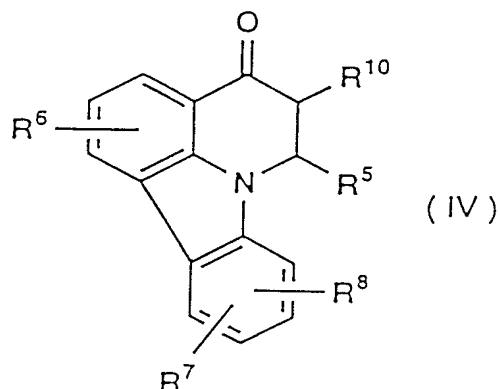
置換基の組み合わせとしては、 $R^1$  の置換位置が 2 位であり、 $R^1$  は、水酸基、または下記式 (XXI)



(式中、 $Z$  は、水素原子、カルボキシ基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 また 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、水酸基、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基を表し、 $n$  は 1 ないし 4 を表す。) であり； $R^2$  は、置換位置が 9 位のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり； $R^3$  は、水素原子であり； $R^4$  は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であり

;  $R^5$  は、水素原子であることが好ましい。

また、本発明の第2の態様は、下記式 (IV)

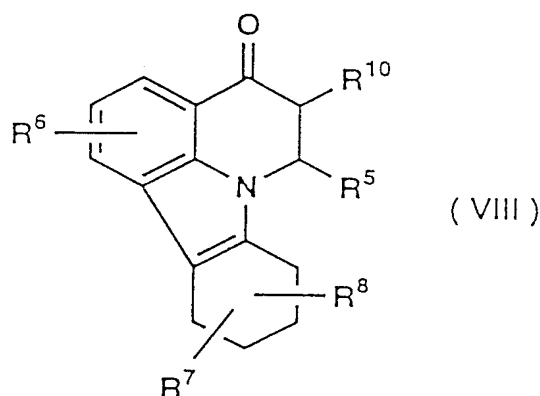


(式中、 $R^5$  は水素原子またはメチル基であり、 $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシー-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数1ないし6の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^7$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分



枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^9$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、フェノキシ基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、アニリノ基、 $N$ -メチルアニリノ基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。) で表される、前記式 (I) の化合物またはその塩の合成のための有用な中間体である化合物またはその塩である。

また、本発明の第 3 の態様は、下記式 (VIII)

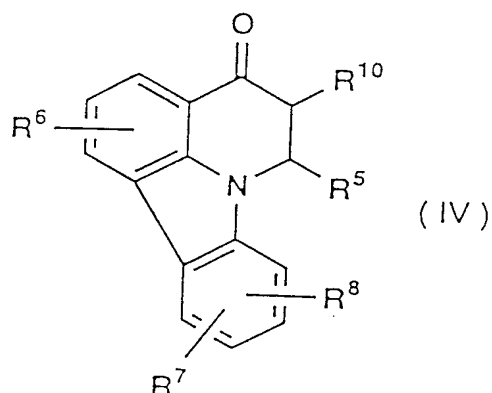


(式中、 $R^5$  は水素原子またはメチル基であり、 $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^7$  は、水素原

子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^8$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、フェノキシ基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、アニリノ基、 $N$ -メチルアニリノ基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。) で表される、前記式 (I) の化合物またはその塩の合成のための有用な中間体である化合物またはその塩である。

また、本発明の第 4 の態様は、前記式 (I) の該誘導体化合物の製造方法（製法 1～3）である。

（製法 1）下記式 (IV)



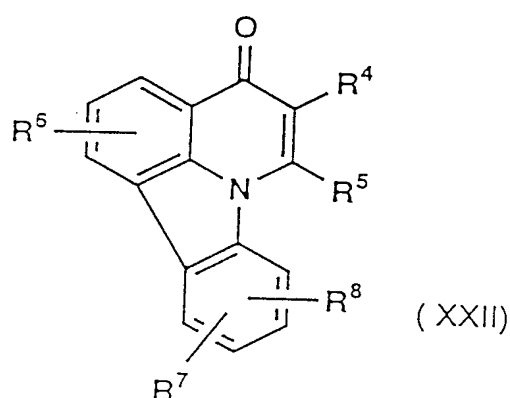
（式中、 $R^5$  は水素原子またはメチル基であり、 $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良い

カルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^7$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^8$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、フェノキシ基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。) で表される化合物またはその塩を、必要に応じて、塩基性条件下、下記式 (X I X)



(式中、 $R^{12}$  は、水素原子、メチル基、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコ

キシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基で1ないし2置換されていても良いフェニル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジル基、モルホル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、キノリル基、インドリル基、ナフチル基を表す。)で表されるアルデヒド誘導体と反応させた後、脱水により生じたエノンの二重結合を環内に異性化した化合物もしくはそのままの化合物に酸化反応を行うか、フェノール、アニリン、N-メチルアニリン、トリアゾール、イミダゾール、モルホリン等と反応させた後、酸化反応を行うか、または、酸化反応により得られた下記式 (XXII)

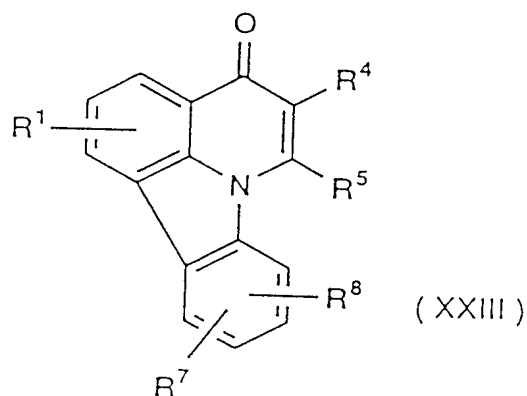


(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物へ誘導するか、適当な置換基変換を行うか、必要に応じて  $R^6$  の脱保護を行い、下記式 (XX)



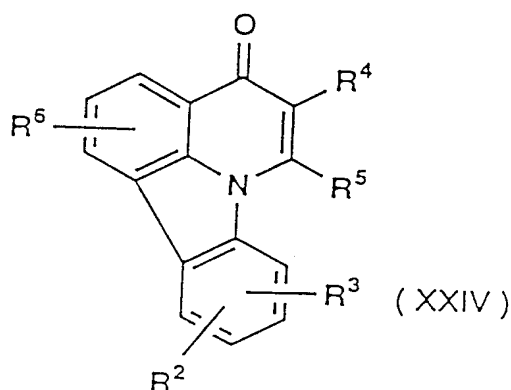
(式中、Xはハロゲン原子、 $R^{13}$ は、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2, 2-ジエトキシエチル基、炭

素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝のアルカノイル基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニル基、または基： $-(CH_2)_n-Z$ （Z は、水素原子、カルボキシル基、1 個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていてもよいカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていてもよい炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、1 個のカルボキシル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていてもよいピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基であり、n は 1 ないし 6 を表す）を表す。）で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させて下記式（XXIII）

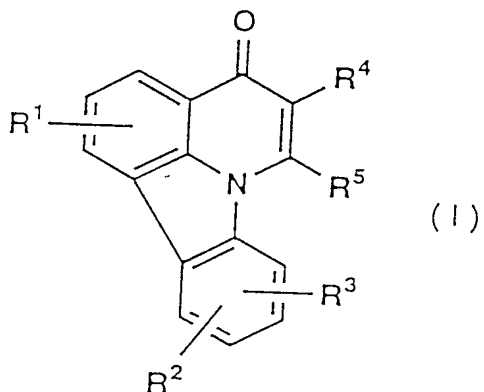


（式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は前記と同一の意味を表す。）で表

される化合物を得て、適当な置換基変換を行うか、上記式 (XXII) で表される化合物から適当な置換基変換を行い、下記式 (XXIV)

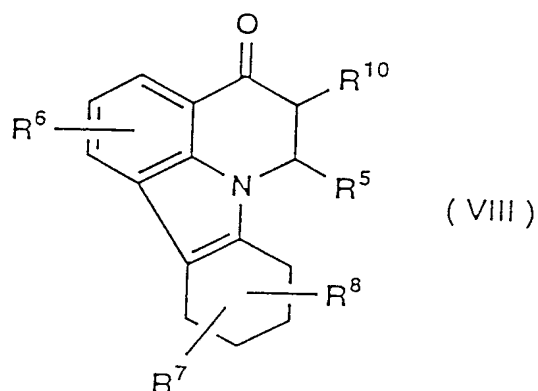


(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物を得てから必要に応じて  $R^6$  の脱保護を行い、上記式 (XX) で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させることによる、下記式 (I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物、またはその塩の製造方法である。

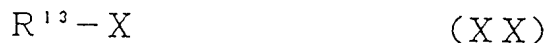
(製法 2) 下記式 (V I I I)



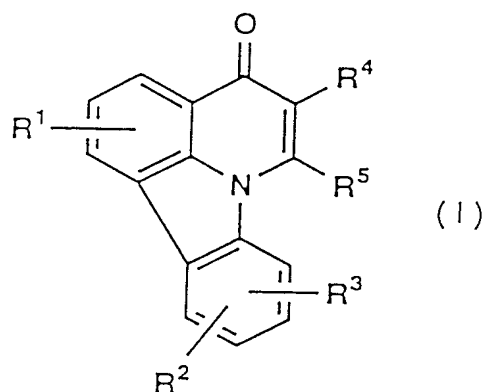
(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ は、前記と同一の意味を表す。) で表される化合物またはその塩を、必要に応じて、塩基性条件下、下記式 (X I X)



(式中、 $R^{12}$ は前記と同一の意味を表す。) で表されるアルデヒド誘導体と反応させた後、脱水により生じたエノンの二重結合を環内に異性化した化合物もしくはそのままの化合物に酸化反応を行うか、フェノール、アニリン、N-メチルアニリン、トリアゾール、イミダゾール、モルホリン等と反応させた後、酸化反応を行い、次いで、酸化剤により芳香環化反応し得られた化合物に、必要に応じて脱保護し、下記式 (X X)

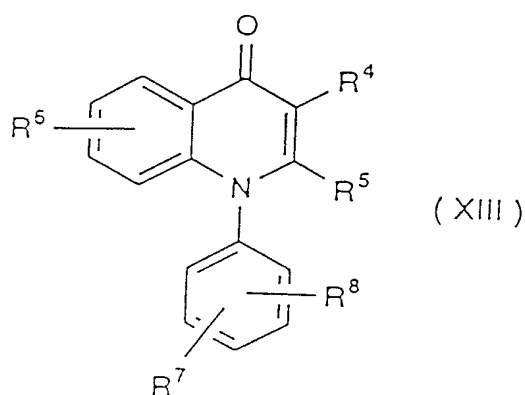


(式中、 $X$ 、 $R^{13}$ は前記と同一の意味を表す。) で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させるか、適当な置換基変換を行うことによる、下記式 (I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物、またはその塩の製造方法である。

(製法 3) 下記式 (XIII)

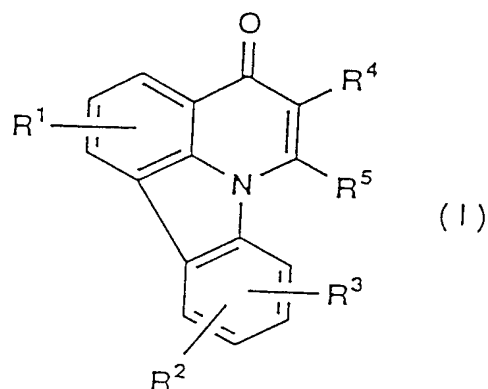


(式中、 $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良いカルボキシ基、フェノキシ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、4-モルホルルカルボニル基、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数 1 または 2 のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に 1 ないし 2



置換されていても良いベンジル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基であり； $R^5$  は、水素原子またはメチル基であり； $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシー-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^7$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^8$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表す。) で表される

化合物またはその塩を、パラジウムを用いた芳香族炭素－炭素結合形成反応を行い、必要に応じて適当な置換基変換を行うことによる、下記式（I）



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同一の意味を表す。）で表される化合物、またはその塩の製造方法である。

また、本発明の第5の態様は、前記式（I）で表される化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する、肺高血圧症の予防剤または治療剤である。

また、本発明の第6の態様は、前記式（I）で表わされる化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する、虚血性心疾患の予防剤または治療剤である。

また、本発明の第7の態様は、前記式（I）で表される化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する、cGMP－PDE阻害作用が有効な疾患の予防剤または治療剤である。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、実施例278および実施例中の中間体の構造式を示す図である。

第 2 図は、実施例中の中間体の構造式を示す図である。

第 3 図は、実施例中の中間体の構造式を示す図である。

第 4 図は、実施例中の中間体の構造式を示す図である。

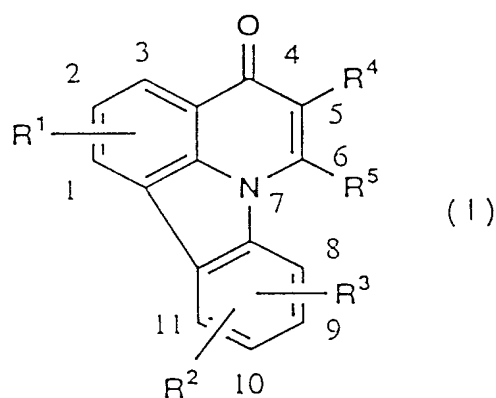
第 5 図は、実施例中の中間体の構造式を示す図である。

第 6 図は、実施例中の中間体の構造式を示す図である。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明化合物であるピリドカルバゾール誘導体の位置番号は下図の通りであり、 $R^1$  の結合位置は 1 位、2 位もしくは 3 位であり、 $R^2$  または  $R^3$  の結合位置は 8 位、9 位、10 位もしくは 11 位であり、 $R^4$  の結合位置は 5 位であり、 $R^5$  の結合位置は 6 位であることを表す。



本発明の化合物は前記式 (I) で表される。式中、 $R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2-ヒド

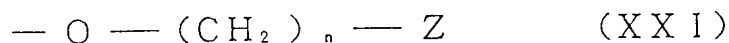
ロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または下記式 (XXI)



(式中、Zは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基を表し、nは1ないし6を表す)を表す。

より詳細にはハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子を表し；炭

素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等を表し；保護されていても良い水酸基とは、水酸基、トリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、メトキシメチルオキシ基等を表し；保護されていても良いメルカプト基とはフェニルチオ基、ベンジルチオ基等を表し；炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基とは、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を表し；フェニル基もしくはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基とは、ベンゾイルオキシ基、ニコチノイルオキシ基、イソニコチノイルオキシ基等を表し；1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基等を表し；炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基とは、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基等を表し；水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、3-ヒドロキシプロピルチオ基、カルボキシメチルチオ基、3-ピリジルメチルチオ基等を表し；下記式 (XXI)



(式中、Zは、水素原子、カルボキシ基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシ基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基を表し、nは1ないし6を表す)とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ基、メトキシカルボニルメチルオキシ基、エトキシカルボニルメチルオキシ基、n-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、i-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、n-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、t-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、n-ペンチルオキシカルボニルメチルオキシ基、n-ヘキシルオキシカルボニルメチルオキシ基、シクロプロピルオキシカルボニルメチルオキシ基、シクロヘキシルオキシカルボニルメチルオキシ基、2-(メトキシカルボ

ニル) エチルオキシ基、2-(エトキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(*n*-プロポキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(*i*-プロポキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(*n*-ブトキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(*t*-ブトキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(*n*-ペンチルオキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(*n*-ヘキシルオキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(シクロプロピルオキシカルボニル) エチルオキシ基、2-(シクロヘキシルオキシカルボニル) エチルオキシ基、3-(メトキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(エトキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(*n*-プロポキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(*i*-プロポキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(*n*-ブトキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(*t*-ブトキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(*n*-ペンチルオキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(*n*-ヘキシルオキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(シクロプロピルオキシカルボニル) プロピルオキシ基、3-(シクロヘキシルオキシカルボニル) プロピルオキシ基、*N*-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、*N*-メチルカルバモイルメチルオキシ基、*N*, *N*-ジメチルカルバモイルメチルオキシ基、*N*-エチルカルバモイルメチルオキシ基、*N*, *N*-ジエチルカルバモイルメチルオキシ基、*N*-*n*-プロピルカルバモイルメチルオキシ基、*N*-*n*-ブチルカルバモイルメチルオキシ基、3-ヒドロキシ-2-オキソプロピルオキシ基、4-ヒドロキシ-3-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-4-オキソペンチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチルオキシ基、6-ヒドロキシ-2-オキソヘキシルオキシ基、5-メルカプト-2-オキソペンチルオ

キシ基、4-カルボキシ-1-ピペリジニルカルボニルメチルオキシ基、4-メトキシカルボニル-1-ピペリジニルカルボニルメチルオキシ基、4-エトキシカルボニル-1-ピペリジニルカルボニルメチルオキシ基、4-モルホルルカルボニルメチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、2-メルカプトエチルオキシ基、3-メルカプトプロピルオキシ基、4-メルカプトブチルオキシ基、2-アミノエチルオキシ基、3-アミノプロピルオキシ基、4-アミノブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-メチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-エチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-t-ブチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチルオキシ基、2-ピラジニルメチルオキシ基、2-ピリミジニルメチルオキシ基、4-ピリミジニルメチルオキシ基、5-ピリミジニルメチルオキシ基、2-フリルメチルオキシ基、3-フリルメチルオキシ基、2-チエニルメチルオキシ基、3-チエニルメチルオキシ基、3-オキサジアゾリルメチルオキシ基、2-(4-メトキシフェノキシ)エチルオキシ基、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオキシ基、4-(4-メトキシフェノキシ)ブチルオキシ基等を表す。

好ましくは、R<sup>1</sup> の置換位置は2位であり、水酸基、メトキシ基、カルボキシ



メチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、メトキシカルボニルメチルオキシ基、エトキシカルボニルメチルオキシ基、n-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、i-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、n-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、t-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-エチルカルバモイルメチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、3-アミノプロピルオキシ基、4-アミノブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-メチル-2-ピリジルメチルオキシ基、2-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチルオキシ基、2-ピラジニルメチルオキシ基、2-ピリミジニルメチルオキシ基、4-ピリミジニルメチルオキシ基、5-ピリミジニルメチルオキシ基を表す。

より好ましくは、R<sup>1</sup> は、水酸基、メトキシ基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-エチルカルバモイルメチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-ピリジルメチ

ルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチルオキシ基、2-ピラジニルメチルオキシ基、2-ピリミジニルメチルオキシ基、4-ピリミジニルメチルオキシ基、5-ピリミジニルメチルオキシ基を表す。

また、式中、 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシ基、4-モルホルルアセチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシ基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または1個の炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表す。

より詳細には、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子を表し；保護されていても良い水酸基とは、水酸基、トリメチルシリルオキシ基、t-ブチルジメチルシリルオキシ基、メトキシメチルオキシ基等を表し；保護されていても良いメルカプト基とはフェニルチオ基、ベンジルチオ基等を表し；炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基とは、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を表し；炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等を表し；炭素原子数1ないし4のアルキル基とは、

メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基等を表し；水酸基・カルボキシ基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、3-ヒドロキシプロピルチオ基、カルボキシメチルチオ基、3-ピリジルメチルチオ基等を表し；1個の炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、メトキシカルボニルメチルオキシ基、エトキシカルボニルメチルオキシ基、*n*-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、*i*-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、*n*-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、*t*-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、2-(メトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(エトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(*n*-プロポキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(*i*-プロポキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(*n*-ブトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(*t*-ブトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(*n*-ペンチルオキシカルボニル)エチルオキシ基、3-(メトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(エトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(*n*-プロポキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(*i*-プロポキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(*n*-ブトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(*t*-ブトキシカルボニル)プロピルオキシ基等を表す。

好ましくは、 $R^2$  の置換位置は9位または10位であり、 $R^2$  は水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポ

キシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、トリフルオロメチル基を表す。

より好ましくは、 $R^2$  の置換位置が 9 位の、塩素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基を表す。

また、式中、 $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表す。より詳細には、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等を表し；保護されていても良い水酸基とは、水酸基、トリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、メトキシメチルオキシ基等を表し；炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、シクロプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等を表す。

好ましくは、 $R^3$  は、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基を表す。より好ましくは、 $R^3$  は、水素原子を表す。

$R^2$  と  $R^3$  は、同時に水素原子でないことが好ましい。

$R^2$ 、 $R^3$  の組み合わせは、 $R^2$  の置換位置が 9 もしくは 10 位であり、 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 $R^3$  が水素原子であることが好ましい。さらに、 $R^2$  が置換位置が 9 位のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり、 $R^3$  が水素原子であることが好ましい。

また、式中、 $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良いカルボ

キシル基、フェノキシ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、4-モルホリルカルボニル基、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1ないし2置換されていても良いベンジル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基、モルホリルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基を表す。

より詳細には、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等を表し；炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基とは、メチル基、エチル基、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基等を表し；ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1ないし2置換されていても良いベンジル基とは、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-フルオロベンジル基、3-クロロベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-クロ

ロベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メルカプトベンジル基、3-メルカプトベンジル基、4-メルカプトベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、3-エトキシベンジル基、4-エトキシベンジル基、2-メチルチオベンジル基、3-メチルチオベンジル基、4-メチルチオベンジル基、2-エチルチオベンジル基、3-エチルチオベンジル基、4-エチルチオベンジル基、2-メトキシカルボニルベンジル基、3-メトキシカルボニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、2-エトキシカルボニルベンジル基、3-エトキシカルボニルベンジル基、4-エトキシカルボニルベンジル基、2-tert-ブトキシカルボニルベンジル基、3-tert-ブトキシカルボニルベンジル基、4-tert-ブトキシカルボニルベンジル基、2-アセチルアミノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、2-カルボキシベンジル基、3-カルボキシベンジル基、4-カルボキシベンジル基、2-アミノベンジル基、3-アミノベンジル基、4-アミノベンジル基、2, 3-ジフルオロベンジル基、2, 4-ジフルオロベンジル基、2, 5-ジフルオロベンジル基、3, 4-ジフルオロベンジル基、3, 5-ジフルオロベンジル基、2, 3-ジクロロベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、2, 5-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、2, 3-ジブロモベンジル基、2, 4-ジブロモベンジル基、2, 5-ジブロモベンジル基、3, 4-ジブロモベンジル基、3, 5-ジブロモベンジル基、2, 3-ジヒドロキシベンジル基、2, 4-ジヒドロキシベンジル基、2, 5-ジヒドロキシベン

ジル基、3, 4-ジヒドロキシベンジル基、3, 5-ジヒドロキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、2, 5-ジメトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、3, 5-ジメトキシベンジル基、2, 3-ジエトキシベンジル基、2, 4-ジエトキシベンジル基、2, 5-ジエトキシベンジル基、3, 4-ジエトキシベンジル基、3, 5-ジエトキシベンジル基、2-フルオロ-3-メトキシベンジル基、2-フルオロ-4-メトキシベンジル基、2-フルオロ-5-メトキシベンジル基、3-フルオロ-4-メトキシベンジル基、3-フルオロ-5-メトキシベンジル基、3-フルオロ-2-メトキシベンジル基、4-フルオロ-2-メトキシベンジル基、5-フルオロ-2-メトキシベンジル基、4-フルオロ-3-メトキシベンジル基、5-フルオロ-3-メトキシベンジル基等を表し；炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基とは、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基等を表し；炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を表す。

好ましくは、 $R^4$  は、水素原子、メチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基を表す。

より好ましくは、 $R^4$  は、メチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基を表す。

また、式中、 $R^5$  は、水素原子またはメチル基であり、好ましくは、水素原子を表す。

また、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  が同時に水素原子であるときは、 $R^4$  は、水素原子、ベンジル基、4-ジエチルアミノベンジル基またはフリルメチル基以外の置換基である。

置換基の組み合わせとしては、 $R^1$  の置換位置が2位であり、 $R^1$  は、水酸基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-エチルカルバモイルメチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-ピリジノメチルオキシ基、3-ピリジノメチルオキシ基、4-ピリジノメチルオキシ基、2-ピラジニルメチルオキシ基、2-ピリミジニルメチルオキシ基、4-ピリミジニルメチルオキシ基、または5-ピリミジニルメチルオキシ基であり； $R^2$  は、置換位置が9位の、塩素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基であり； $R^3$  は水素原子であり； $R^4$  は、メチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、または4-ピリジルメチル基であり； $R^5$  は水素原子であることが、好ましい。

また、式(IV)における $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミ



ノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数1ないし6の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^8$ は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、フェノキシ基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。より詳細には、式(I)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ のそれぞれで説明されている該当する置換基の詳細な記載中に記載される具体的な置換基のそれぞれの定義で表される。

また、後述する製造法に記載の式(XVI)中の $R^9$ は水素またはメチル基を表し、 $R^{11}$ は水素または炭素数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表し、より詳細には炭素数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル

基等を表す。

さらに、式 (X I X) 中の  $R^{1,2}$  は、水素原子、メチル基、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基で 1 ないし 2 置換されていても良いフェニル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で置換されていても良いピリジル基、モルホリル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、キノリル基、インドリル基、ナフチル基を表す。

より詳細には、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基とは、シクロプロピル基、シクロヘキシル基等を表し；ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 ないし 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基で 1 ないし 2 置換されていても良いフェニル基とは、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メルカプトフェニル基、3-メルカプトフェニル基、4-メルカプトフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エト

キシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-n-プロポキシフェニル基、3-n-プロポキシフェニル基、4-n-プロポキシフェニル基、2-i-プロポキシフェニル基、3-i-プロポキシフェニル基、4-i-プロポキシフェニル基、2-n-ブトキシフェニル基、3-n-ブトキシフェニル基、4-n-ブトキシフェニル基、2-t-ブトキシフェニル基、3-t-ブトキシフェニル基、4-t-ブトキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-t-ブトキシカルボニルフェニル基、3-t-ブトキシカルボニルフェニル基、4-t-ブトキシカルボニルフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、2, 5-ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 5-ジヒドロキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェ

ニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、2, 3-ジエトキシフェニル基、2, 4-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、3, 4-ジエトキシフェニル基、3, 5-ジエトキシフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2-フルオロ-5-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-フルオロ-5-メトキシフェニル基、3-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メトキシフェニル基、5-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、5-フルオロ-3-メトキシフェニル基等を表し；炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジル基とは、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基等を表す。好ましくは、 $R^{12}$ は、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基を表す。より好ましくは、 $R^{12}$ は、5-ピリミジニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基を表す。

さらに、式(X X)中の $R^{13}$ は、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2, 2-ジエトキシエチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイル基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニル基、または基： $-(CH_2)_n-Z$  (Zは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキ

シメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、1 個のカルボキシル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基であり、n は 1 から 6 を表す) を表す。

より詳細には炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等を表し；炭素数 1 ないし 4 の直鎖または分枝のアルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等を表し；フェニル基もしくはピリジル基で置換されたカルボニル基とは、ベンゾイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基等を表し；基： $-(CH_2)_n-Z$  (Z は、水素原子、カルボキシル基、1 個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノ

イル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基であり、nは1から6を表す) とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、n-プロポキシカルボニルメチル基、i-プロポキシカルボニルメチル基、n-ブトキシカルボニルメチル基、t-ブトキシカルボニルメチル基、n-ペンチルオキシカルボニルメチル基、n-ヘキシルオキシカルボニルメチル基、シクロプロピルオキシカルボニルメチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、2-(n-プロポキシカルボニル)エチル基、2-(i-プロポキシカルボニル)エチル基、2-(n-ブトキシカルボニル)エチル基、2-(t-ブトキシカルボニル)エチル基、2-(n-ペンチルオキシカルボニル)エチル基、2-(n-ヘキシルオキシカルボニル)エチル基、2-(シクロプロピルオキシカルボニル)エチル基、2-(シクロヘキシルオキシカルボニル)エチル基、3-(メトキシカルボ

ニル) プロピル基、3-(エトキシカルボニル) プロピル基、3-(n-プロポキシカルボニル) プロピル基、3-(i-プロポキシカルボニル) プロピル基、3-(n-ブトキシカルボニル) プロピル基、3-(t-ブトキシカルボニル) プロピル基、3-(n-ペンチルオキシカルボニル) プロピル基、3-(n-ヘキシルオキシカルボニル) プロピル基、3-(シクロプロピルオキシカルボニル) プロピル基、3-(シクロヘキシルオキシカルボニル) プロピル基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N,N-ジエチルカルバモイルメチル基、N-n-プロピルカルバモイルメチル基、N-n-ブチルカルバモイルメチル基、3-ヒドロキシ-2-オキソプロピル基、4-ヒドロキシ-3-オキソブチル基、5-ヒドロキシ-4-オキソペンチル基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチル基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチル基、6-ヒドロキシ-2-オキソヘキシル基、5-メルカプト-2-オキソペンチル基、4-カルボキシ-1-ピペリジニルカルボニルメチル基、4-メトキシカルボニル-1-ピペリジニルカルボニルメチル基、4-エトキシカルボニル-1-ピペリジニルカルボニルメチル基、4-モルホリルカルボニルメチルオキシ基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2-メルカプトエチル基、3-メルカプトプロピル基、4-メルカプトブチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、ベンジル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチル基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチル基、6-ア

セトキシメチル-2-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基、5-エチル-3-ピリジルメチル基、5-*t*-ブチル-3-ピリジルメチル基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、3-オキサジアゾリルメチル基、2-(4-メトキシフェノキシ)エチル基、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル基、4-(4-メトキシフェノキシ)ブチル基等を表す。

好ましくは、R<sup>13</sup>は、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、*n*-プロポキシカルボニルメチル基、*i*-プロポキシカルボニルメチル基、*n*-ブトキシカルボニルメチル基、*t*-ブトキシカルボニルメチル基、*N*-ヒドロキシメチルカルバモイルメチル基、*N*-エチルカルバモイルメチル基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチル基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、ベンジル基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチル基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチル基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジニルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミ



ジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基を表す。

より好ましくは、R<sup>13</sup>は、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチル基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基を表す。本明細書中、アルコキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、またはアルカノイル基の場合の炭素原子数は、それぞれアルコキシ部分、アルキル部分、またはアルキル部分の炭素原子数を示す。

本明細書中の保護されていても良い置換基の保護基とは、特に規定するもののほか、水酸基の保護基としては、メチル基・t-ブチル基・ベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、トリメチルシリル基・t-ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基、ホルミル基・アセチル基・ベンゾイル基等のアシル系保護基、メトキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルボネート系保護基等があげられる。カルボキシ基の保護基としては、メチル基・エチル基・t-ブチル基・ベンジル基・メトキシメチル基等のエステル系保護基等があげられる。アミノ基の保護基としては、ベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、ホルミル基・アセチル基・ベンゾイル基等のアシル系保護基、t-ブトキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート系保護基などがあげられる。

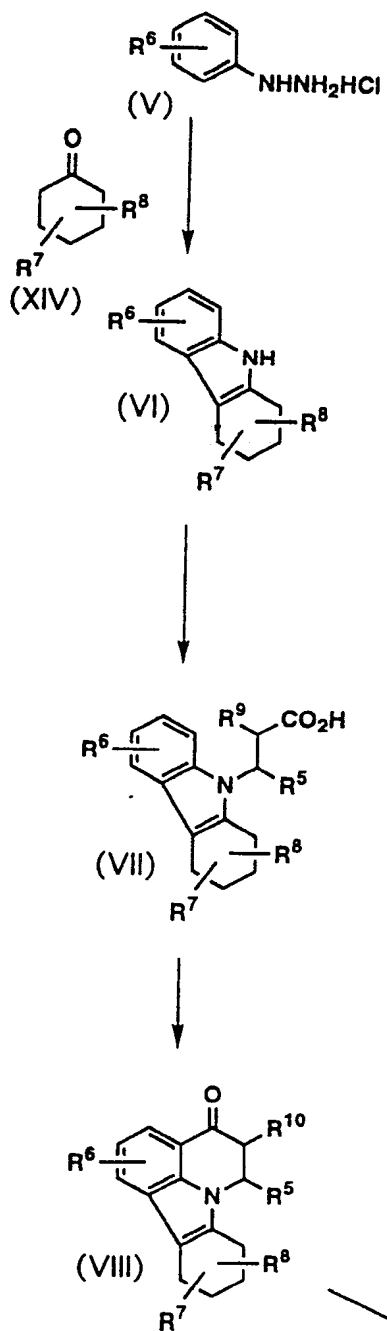
本発明化合物は、無機酸または有機酸との塩を形成することができる。これらの塩の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの無機酸との塩、酢酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸との塩、などがあげられる。置換基の種類によっては無機塩基または有機塩基との塩を形成することもできる。炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の有機塩基との塩、などがあげられる。これらの塩は常法、例えば、当量の本発明化合物と所望の酸、あるいは塩基を含む溶液を混合し、所望の塩を濾取するか溶媒留去して集めることにより得ることができる。

式(I)で表される本発明化合物は、以下の反応式に示される製造法により得ることができる。以下の反応式1、反応式2、および説明中の式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)、式(XVIII)、式(XIX)、式(XX)、式(XXI)、式(XXII)、式(XXIII)および式(XXIV)で表される化合物さらに式中における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、X、Zの定義は前記と同一である。本発明化合物である式(I)で代表されるピリドカルバゾール誘導体およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式(II)、式(V)あるいは式(IX)で表される化合物またはそれらの塩から反応式1の製造法1から製造することができる。また、製造法2または製造法3により製造することもで

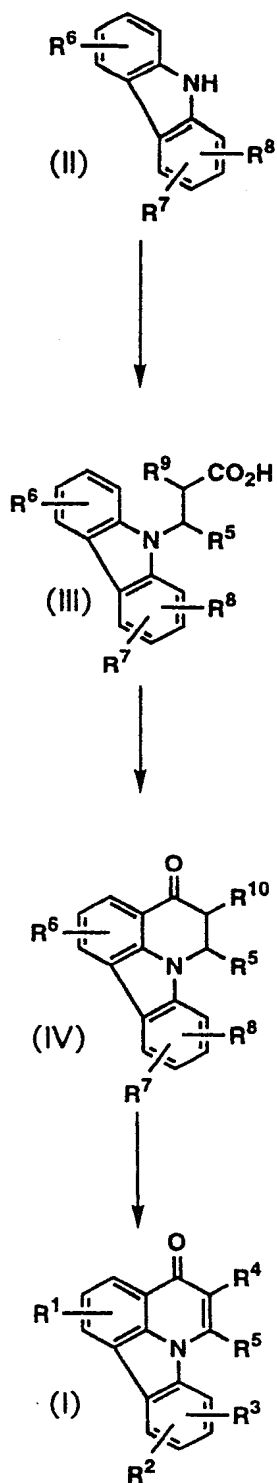
きる。

# 反応式 1

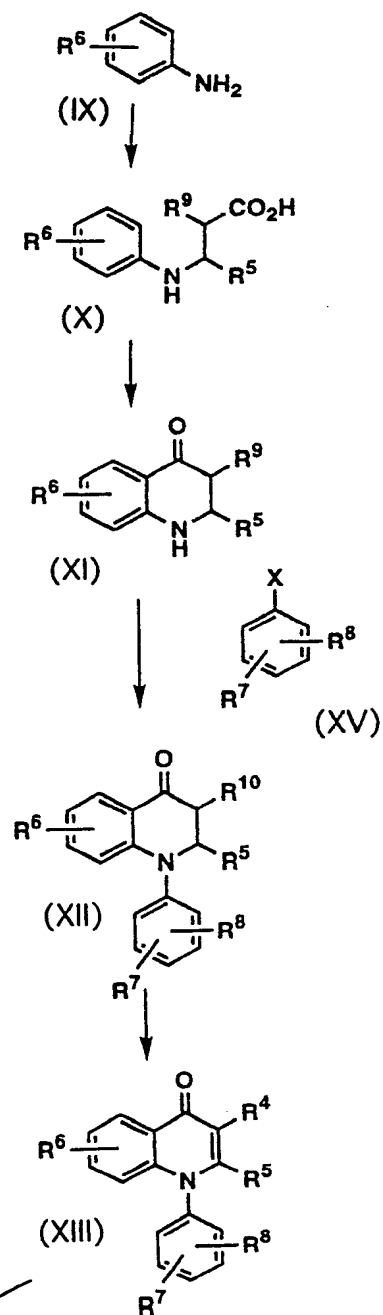
## 製造法 2



## 製造法 1



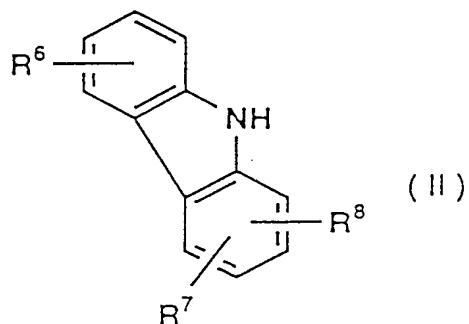
## 製造法 3



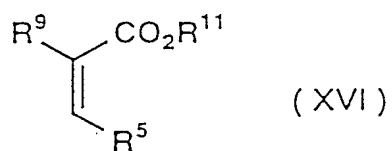
以下、詳細に製造方法を説明する。

<製造法 1>

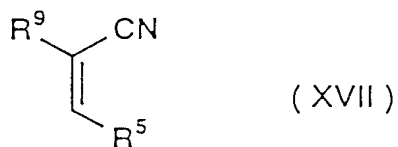
式 (I I)



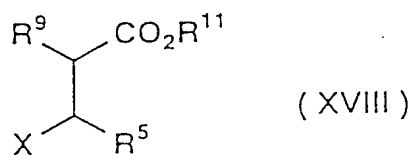
で表されるカルバゾール誘導体もしくはその塩と、下記式 (X V I)



あるいは下記式 (X V I I)

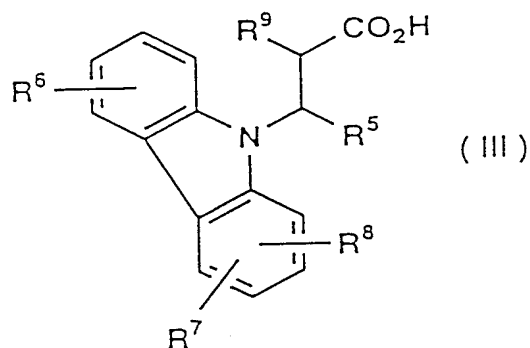


あるいは下記式 (X V I I I)



で表される化合物とを反応させ、必要であれば加水分解することにより、下記式

( I I I )



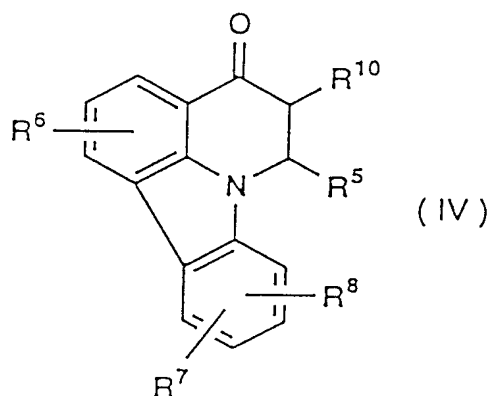
で表される化合物を得ることができる。

すなわち、式 ( I I ) の化合物と式 ( X V I ) あるいは式 ( X V I I ) の化合物を酢酸銅、N-ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド (トリトンB) 等の共存下あるいは非共存下で、好ましくはトリトンBの存在下に、無溶媒あるいは水、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン (DME) 等のエーテル系溶媒、好ましくはアセトンを溶媒として用い、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間でマイケル付加反応を行い、必要に応じて希塩酸、希硫酸等の酸性水溶液あるいは希水酸化ナトリウム水溶液、希水酸化カリウム等の塩基性水溶液中、好ましくは希塩酸水溶液または希水酸化ナトリウム水溶液中、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から12時間で加水分解するか、または、式 ( I I ) の化合物と式 ( X V I I I ) の化合物を炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくは水素化ナトリウムを用いて、溶媒として

アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン（THF）に代表されるエーテル系溶媒、好ましくはDMFを溶媒として用い、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には15分から3時間で付加反応を行い、必要に応じて希塩酸、希硫酸等の酸性水溶液あるいは希水酸化ナトリウム水溶液、希水酸化カリウム等の塩基性水溶液中、好ましくは希塩酸水溶液または希水酸化ナトリウム水溶液中、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から12時間で加水分解することにより式（III）の化合物を製造することができる。

次いで式（III）の化合物を塩化チオニルもしくは臭化チオニル等のハロゲン化チオニル試薬を用いて、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間で酸ハロゲン化物とした後、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛等のルイス酸存在下に、無溶媒もしくはニトロベンゼン、二硫化炭素、あるいはジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、好ましくは二硫化炭素、あるいは塩化メチレン溶媒を用いて、 $-78^{\circ}\text{C}$ から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から3時間フリーデルクラフツ反応させるか、無水トリフルオロ酢酸を用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、好ましくはトルエン

を溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から10時間反応させるか、もしくは五酸化リン、ポリリン酸あるいはポリリン酸エステル等のリン試薬存在下に、無溶媒、必要ならばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、好ましくはクロロホルムを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間反応させることにより、下記式(IV)



の化合物を得ることができる。この閉環反応の選択性は、2つのベンゼン環上の置換基 $R^6$ と $R^7$  ( $R^8$ )の電子的環境の違いにより、相対的に電子供与性の大きい置換基側に閉環する。これを利用し所望の方向へ閉環させるために、閉環後に変換あるいは除去可能な置換基は有効に利用できる。また、閉環の選択性に乏しく、混合物が得られた場合は、必要に応じて再結晶あるいはカラムクロマトグラフィー等で分離精製することが可能である。

式(IV)で表される化合物の $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ が、式(I)で表される化合物の $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ に含まれる基である場合には、後述する $R^{10}$ から

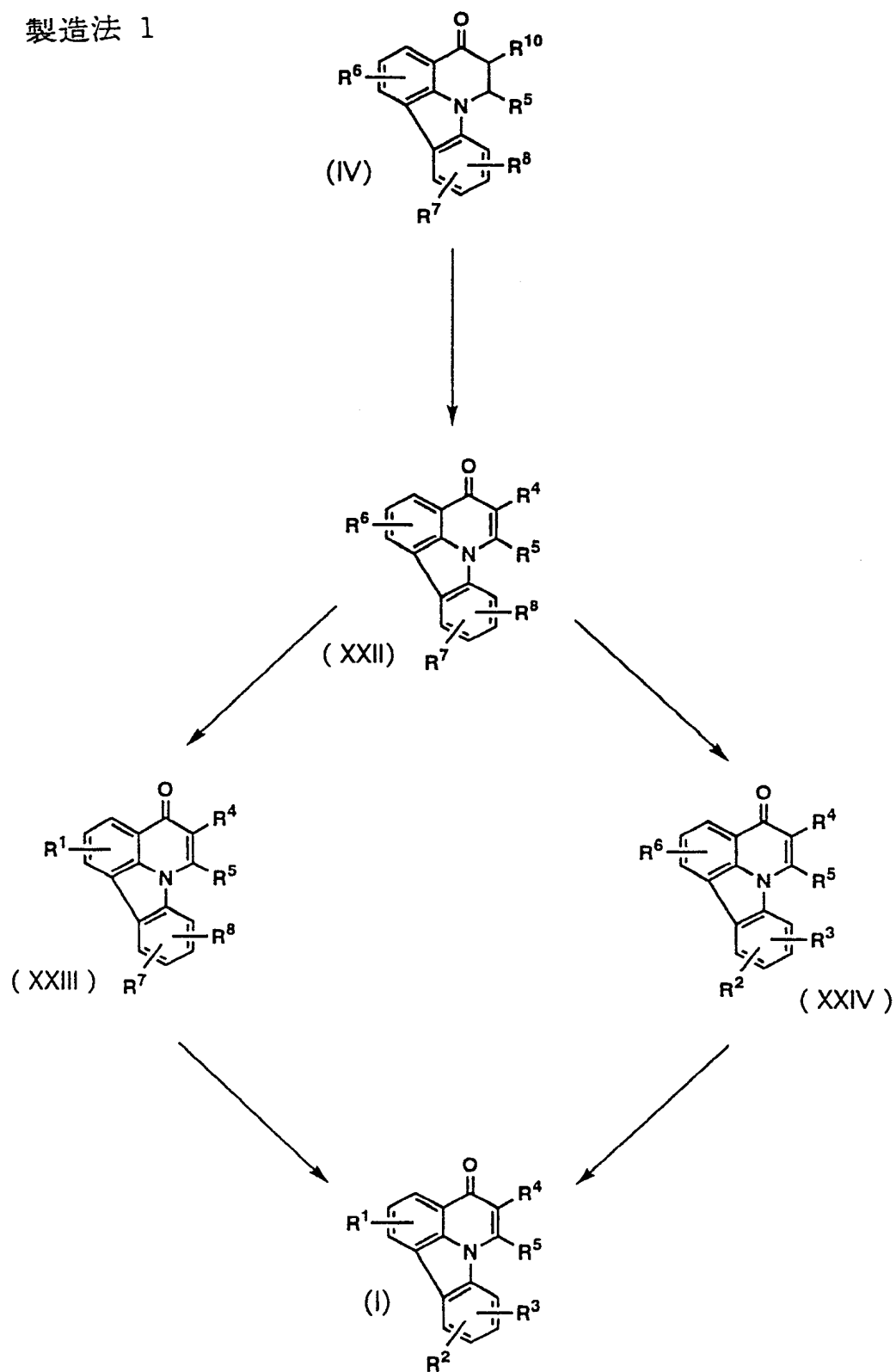
R<sup>4</sup> への変換により、反応式 1 の製造法 1 に示したように、式 (I V) の化合物から直接、式 (I) の化合物へ誘導することができる。

次に、反応式 1 に示した式 (I V) で表される化合物から式 (I) で表される化合物へ誘導する際の置換基変換を、反応式 2 に示し、以下、詳細に説明する。



反応式 2

製造法 1



式 (I V) の化合物は、必要に応じて水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基またはピペラジン、ピペリジン、モルホリン、 $n$ -BuLi等の有機塩基の存在下に、好ましくは水酸化ナトリウムの存在下に、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、エーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、好ましくはエタノールを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で $R^{12}-CHO$  (X I X) で表されるアルデヒドとアルドール縮合反応を行い、得られた化合物を単離せず、系内で脱水し、さらに得られたエノンの二重結合を環内へ異性化させるか、単離後、クロラニル、ジクロロジシアノベンゾキノン (DDQ)、5%パラジウム炭素等の酸化剤、好ましくはDDQを用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、好ましくはジオキサンを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で酸化 (脱水素) 反応させるか、光、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) や過酸化ベンゾイル (BPO) 等の過酸化物の共存下あるいは非共存下、好ましくは非共存下、塩素ガス、臭素、臭化銅、 $N$ -ブロモスクシンイミド (NBS)、 $N$ -クロロスクシンイミド (NCS)、トリハロゲンメタンスルホニルハロゲンイドやトリクロロブロモメタン等の適当なハロゲン化剤、好ましくは臭化銅を用い、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、酢酸あるいは二硫化炭素溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、好ましくはクロ

ロホルムあるいは酢酸エチルを溶媒として用い、室温から反応混合物が加熱還流する温度、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でハロゲン化し、反応性誘導体とした後、必要に応じて炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくは炭酸セシウムを用いて、さらに必要に応じて溶媒としてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは無溶媒で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には30分から12時間でフェノール、アニリン、N-メチルアニリン、トリアゾール、イミダゾール、モルホリン等と置換反応を行った後、クロラニル、DDQ等の酸化剤、好ましくはDDQを用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、好ましくはジオキサンを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で酸化(脱水素)反応するか、直接上記条件下に酸化(脱水素)反応することにより、式(XXI)で表される化合物を得ることができる。

次いで、必要に応じて置換基変換を行う。例えば、 $R^6$ 、 $R^7$ 、もしくは $R^8$ が保護されたヒドロキシル基であれば、塩酸水溶液、あるいはフッ化水素酸水溶液、好ましくは塩酸水溶液中、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には15分から12時間で脱

保護し；あるいは、 $R^6$ 、 $R^7$  もしくは  $R^8$  がメトキシ基の場合は、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、臭化水素酸の存在下に、好ましくは三臭化ホウ素の存在下に、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用いて、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には3時間から24時間で脱保護し；あるいは、 $R^6$ 、 $R^7$  もしくは  $R^8$  がベンジルオキシ基の場合は、パラジウム、酢酸ナトリウムの存在下、酢酸溶媒中、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で脱保護し、ヒドロキシ体とすることができる。 $KI$ の存在下または非存在下に、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、 $N,N$ -ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくは炭酸カリウムを用いて、溶媒としてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の極性溶媒、THF、ジオキサン、DME等のエーテル系溶媒好ましくはDMSOを溶媒として用い、室温から80℃の温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で、反応性ハロゲン誘導体  $R^{13}-X$  (XX) と、 $R^6$  が水酸基である式 (XXII) で表される化合物とを反応させ、式 (XXIII) で表される化合物を得ることができる。 $R^7$  が水酸基の場合には、アセチルクロライドやブromo酢酸エステルを反応させることができ、 $R^8$  が水酸基の場合には、アセチルクロライドを反応させることができる。

また、一般式 (XXII) で表される化合物を適当な置換基に変換した一般式

(XXIV) で表される化合物において、 $R^6$  が 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルキル基の場合、具体的には 2-(4-メトキシフェノキシ)エチルオキシ基、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオキシ基、4-(4-メトキシフェノキシ)ブチルオキシ基等の場合、セリウムアンモニウムナイトレート (CAN) の存在下、アセトニトリルと水の混合溶媒またはアセトニトリル中、好ましくはアセトニトリルと水の混合溶媒中、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  で、反応が十分進行する時間、具体的には 15 分から 4 時間で脱保護し、一般式 (I) で表される化合物、具体的には  $R^1$  が 2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基等に導くことができる。

その他の置換基変換としては、 $R^6$  または  $R^7$  がハロゲン原子であれば、銅、ヨウ化銅の存在下に、アンモニア水溶液中、 $150^{\circ}\text{C}$  から  $200^{\circ}\text{C}$  の温度で、好ましくは  $180^{\circ}\text{C}$  から  $190^{\circ}\text{C}$  の温度で、反応が十分進行する時間、具体的には 3 時間から 12 時間反応させアミノ基へ変換するか；シアン化銅存在下に、DMF 中、 $100^{\circ}\text{C}$  から  $200^{\circ}\text{C}$  の温度で、好ましくは  $120^{\circ}\text{C}$  から  $140^{\circ}\text{C}$  の温度で、反応が十分進行する時間、具体的には 1 時間から 12 時間反応させシアノ基へ変換することができる。

また、 $R^6$  または  $R^7$  がニトロ基であれば銅の存在下に、希硫酸を溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは  $50^{\circ}\text{C}$  で、反応が十分進行する時間、具体的には 30 分から 3 時間でアミノ基へ変換することができる。

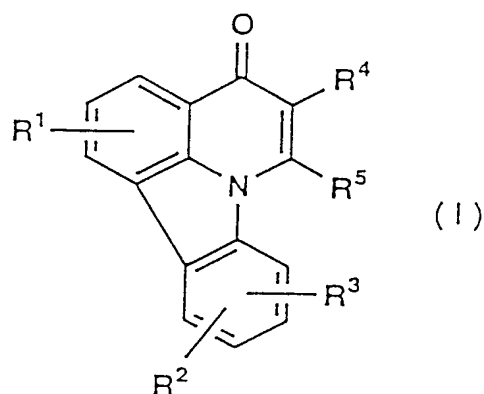
R<sup>6</sup> または R<sup>7</sup> がアミノ基であれば亜硝酸ナトリウムの存在下に、希硫酸を溶媒として用いて、氷冷下から加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で、反応が十分進行する時間、具体的には5分から3時間で水酸基へ変換することが出来る。

R<sup>6</sup> または R<sup>7</sup> がアセチル基であれば、光、AIBNや過酸化ベンゾイル (BPO) 等の過酸化物の共存下あるいは非共存下、好ましくは非共存下、塩素ガス、臭素、臭化銅、N-ブロモスクシンイミド (NBS)、N-クロロスクシンイミド (NCS)、トリハロゲノメタンスルホニルハロゲニドやトリクロロブROMOMETAN、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロマイド (PTT) 等の適当なハロゲン化剤、好ましくはPTTを用い、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、THF、ジオキサン、DME等のエーテル系溶媒、酢酸あるいは二硫化炭素溶媒、好ましくはTHFを溶媒として用い、室温から反応混合物が加熱還流する温度、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でハロゲン化した後、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくは炭酸水素ナトリウムを用いて、溶媒としてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、好ましくはエタノールを溶媒として用い、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行す

る時間、具体的には1時間から12時間でアニリン、N-メチルアニリン、モルホリン等と反応を行うことができる。

$R^6$  または  $R^7$  がハロゲン原子の場合、パラジウムの存在下に、酢酸を溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で脱ハロゲンすることができる。これらの置換基変換は、 $R^8$  においても可能である。

必要に応じてさらに置換基変換することによって、式 (I)

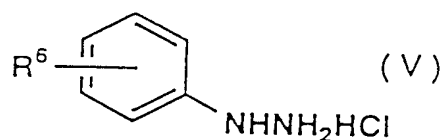


の化合物またはその塩を製造することができる。式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (XXII) の化合物において、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  を上記と同様の反応により置換基変換して、式 (XXIV) で表される化合物とし、前述と同様に、式 (XX) で表される反応性ハロゲン誘導体と反応することによって製造することができる。

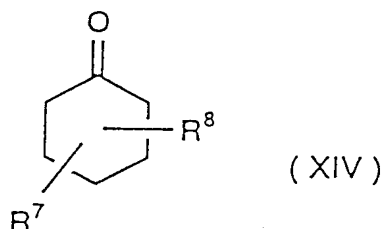
#### <製造法2>

式 (I) の化合物は、置換基の位置、種類、置換基数、閉環の選択性から、場合によっては、製造法2または製造法3によって効率よく合成される。

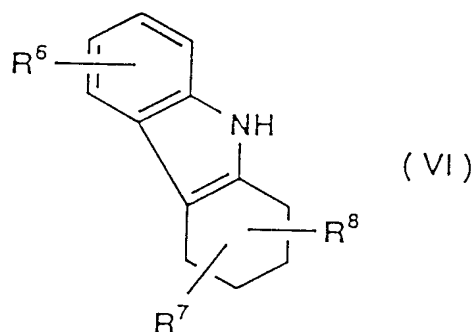
下記式 (V)



で表されるフェニルヒドラジン誘導体と下記式 (XIV)



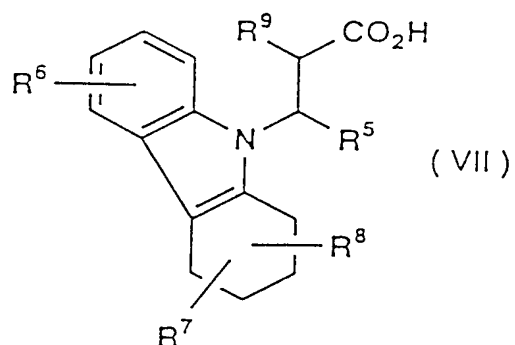
で表されるシクロヘキサノン誘導体もしくはその塩とを、塩化亜鉛、ルイス酸、プロトン酸触媒存在下に、好ましくは非存在下に、酢酸を溶媒として、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から3時間でFischerのインドール合成を行い、式 (VI)



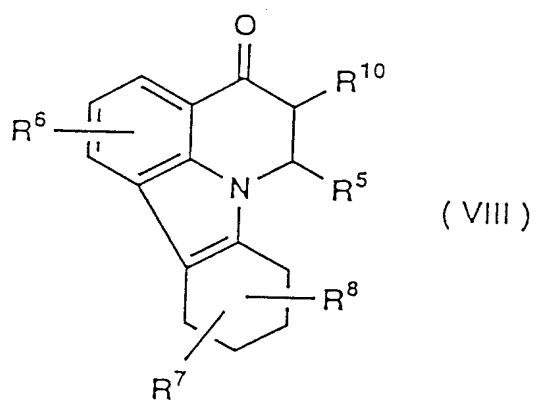
で表されるテトラヒドロカルバゾール誘導体に導くことができる。

以降、製造法1における式 (II) から式 (III) の製法と同様の方法で、下記式 (VII)

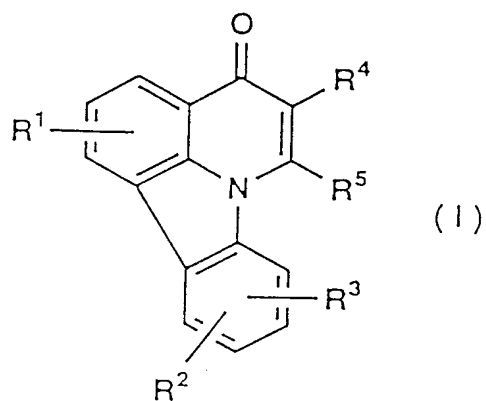




へと誘導し、次いで、製造法 1 における式 ( I I I ) から式 ( I V ) の製法と同様の方法で環化反応し、下記式 ( V I I I )



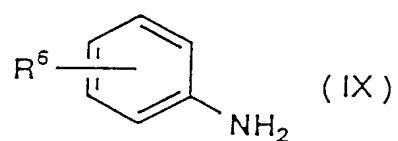
を経由し、製造法 1 における式 ( I V ) から式 ( I ) の製法と同様の方法に加えて、DDQを用いる芳香環化反応を経て、下記式 ( I )



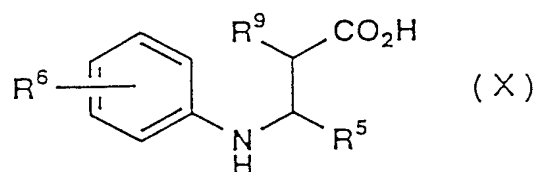
で表される化合物、またはその塩を製造することができる。

<製造法 3>

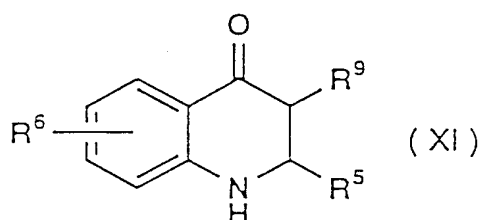
下記式 (IX)



で表されるアニリン誘導体またはその塩を、製造法 1 における式 (I I) から式 (I I I) の製法と同様の方法で、下記式 (X)

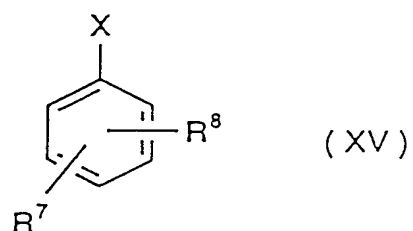


を経て、製造法 1 における式 (I I I) から式 (I V) の製法と同様の方法で環化反応することにより、下記式 (XI)

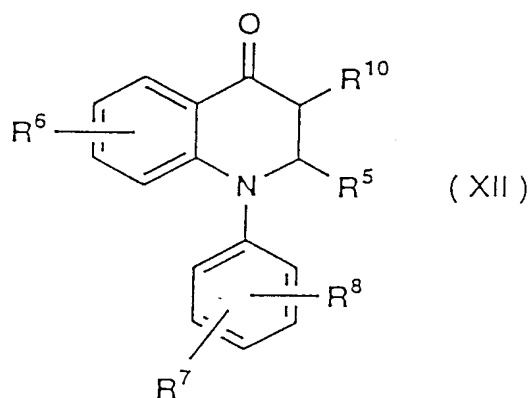


を得ることができる。

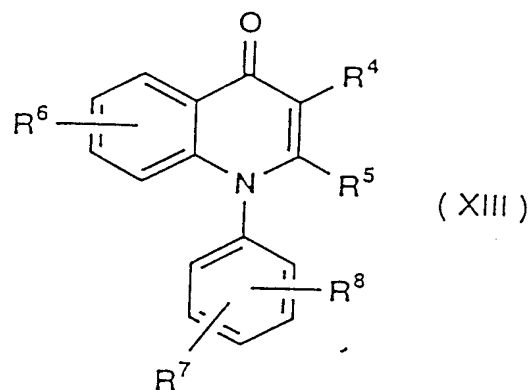
この化合物と下記式 (X V)



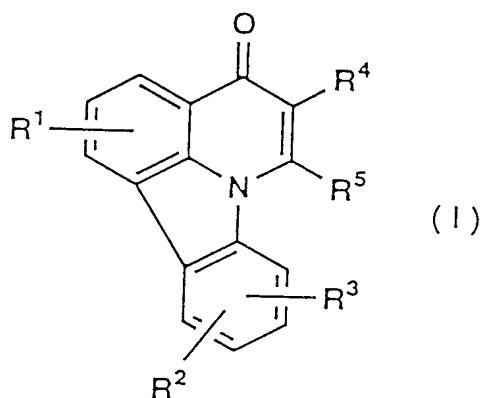
で表されるハロゲン化アリールとを、銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下に、好ましくは、酸化銅の存在下に、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基やナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属試薬、好ましくは炭酸カリウムを用いて、無溶媒あるいはDMF、DMSO、DME、ジブチルエーテル、キシレン、デカリン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリドン (DMI) 等の適当な高沸点溶媒、好ましくは無溶媒で、100℃から200℃で、好ましくは180℃から190℃で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でウルマン反応を行うことにより所望の置換フェニル基を導入し式(XII)



の化合物に誘導し、製造法1における式(IV)から式(I)の製法中に示した方法と同様の方法により、式(XII)



の化合物を得たのち、酢酸パラジウム、三フッ化ホウ素酢酸錯体、塩化パラジウム等の存在下、好ましくは酢酸パラジウムの存在下、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の溶媒、好ましくは酢酸を溶媒として用いて室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から5時間で芳香族炭素-炭素結合形成反応を行い、必要に応じて製造法1に記載と同様の置換基変換反応をすることにより、下記式(I)



の化合物、またはその塩を製造することができる。

また、上記製造法により合成した各化合物に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程において

これらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第2版、1991年の総説に記載の方法により行うことができる。

また、製造法の各工程の化合物は、必要に応じて官能基を常法により、酸化、還元することも可能である。

本発明明細書における用語について以下に説明する。

肺高血圧症とは、肺高血圧を呈する様々な疾患、すなわち、慢性気管支炎、末梢気道病変、肺気腫、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺結核後遺症、びまん性間質性肺炎、びまん性細気管支炎、喘息、肺線維症、膠原病、肺血栓塞栓症、肺静脈閉塞症、肺血管炎および原発性肺高血圧症などが挙げられ、さらに、肺高血圧症の進行した肺性心のような疾患も含まれる。

肺高血圧を呈する患者は、肺血管閉塞により、肺循環障害を起こしており、チアノーゼ、呼吸困難を生じる。動悸・胸痛をみることも多く咳症も多い。

虚血性心疾患とは、ここでは各種原因により心臓における循環障害により生じた疾患の総称であり、労作性狭心症、安静狭心症、不安定狭心症、異型狭心症、急性心不全、慢性心不全、心筋梗塞、心臓浮腫、不整脈などが挙げられる。

虚血性心疾患を有する患者は、胸痛・胸部圧迫感などの狭心痛が一過性あるいは持続性に生じ、疲労感・めまい・息切れ・嘔吐・意識障害を伴う。心不全では、呼吸困難・チアノーゼが認められ、血圧が著しく低下することにより、徐

脈・冷汗・顔面蒼白等のショック症状も認められる。

c G M P - P D E 阻害作用が有効な疾患とは、c G M P の増加が有効と考えられる疾患の総称である。上記のほかに、動脈硬化症、P T C A 後の再狭窄等、血栓症（血管壁の外傷、動脈硬化、血管炎、血小板凝集などにより生じる血栓症）、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）、末梢循環障害、末梢血管疾患、脳循環障害（脳梗塞等）、脳機能障害、痴呆、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、高血圧症等が挙げられる。

腎不全とは、様々な原因に基づく腎機能低下すなわち糸球体濾過量（G F R）の低下による病態および臨床諸症状である。また、慢性腎不全では一部の糸球体が硬化像を示すが、障害の少ない糸球体にも硬化が進行することで腎不全が進行すると考えられている。その結果、各種排泄物質の体内蓄積がすすみ、いわゆる尿毒症が生ずる。また、濃縮能の障害による多尿、夜間尿も認められる。腎不全時には不適當なNa、水負荷があるとG F R 減少のため十分な代償ができず、浮腫、肺水腫、うっ血性心不全、高血圧などがみられる。

〔試験例〕次に、本発明の代表化合物の薬理作用、毒性等について述べるが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

#### 【実験例1】

##### 〔P D E 阻害作用〕

実験方法 ラグニア（L u g n i e r）らの方法（バイオケミカルファーマコロジー（B i o C h e m . P h a r m a c o l . ） 3 5 巻、1 7 4 3 - 1 7 5 1 頁

1986年)を基にイヌ大動脈よりPDEを精製した。イヌ大動脈を氷冷下で、6倍容の2mMの酢酸マグネシウム、5mMのエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、100 $\mu$ g/mlのフェニルメチルスルフォリルフロリド(phenyl mehtyl sulfonyl fluoride)および15mMの2-メルカプトエタノール(2-ME)を含むpH7.5、20mMのトリス-塩酸緩衝液中で細切し、ワーリングブレンダーおよびガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズし、1200 $\times$ gで30分間遠心した。遠心上清をとり、45%飽和になるように硫酸アンモニウムを添加し、塩析した。得られた沈殿画分を2mMの酢酸マグネシウムおよび1mMの2-MEを含むpH7.5、20mMのトリス-塩酸緩衝液に再浮遊させ、一夜透析した後DEAE-トリスアクリルカラム(DEAE TRISACRYL M: IBF)に添加した。0-0.4Mの塩化ナトリウムのグラジエントをかけて溶出し、PDEタイプVおよびPDEタイプIIIを他のアイソザイムと分離した。一方、45%飽和硫酸アンモニウム上清画分に65%飽和になるように硫酸アンモニウムをさらに添加し、塩析し得られた沈殿画分を、同様にDEAE-トリスアクリルカラムに添加して0-0.4Mの塩化ナトリウムのグラジエントをかけて溶出し、PDEタイプIを分離した。

得られたPDEタイプV、タイプIII およびタイプIを用い、トンプソン(Thompson)らの方法(アドバンシズインサイクリックヌクレオチドリサーチ(Adv. Cyclic Nucleotide Res.)10巻、69-72頁、1979年)およびウェルズ(Wellis)らの方法(バイオキミカバイオフィジカアクタ(Bioche. Biophys. Acta)384巻、430-443頁、1975年)に従い活性を測定した。すなわち1 $\mu$ Mの

基質 c GMP または c AMP (トリチウム標識 c GMP または c AMP を含む)、1 mM の E G T A および 2 mM の酢酸マグネシウムを含む pH 7. 5 の 50 mM トリス-塩酸緩衝液に精製した P D E を加えた。P D E 活性は、酵素により生成した 5' GMP または 5' AMP をさらに蛇毒でグアノシンまたはアデノシンに分解し、イオン交換樹脂 (D o w e x 1 - X 2) を用いて基質と分離し、シンチレーションカウンターで計量することで求めた。被験化合物の活性はこの反応系に被験化合物のそれぞれをジメチルスルホキシド (D M S O) 溶液として添加した時に測定される P D E 活性から阻害率としてもとめ、プロビット法により I C<sub>50</sub> 値 (50 % 阻害濃度) を算出した。D M S O の終濃度は、P D E 活性への影響を考慮して 2 % 以下とした。結果を表 1 に示した。



表1 PDE阻害活性

実施例番号	阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)		
	タイプV	タイプIII	タイプI
2	0. 1 0	3. 6	> 3 0
3	0. 0 0 7 5	> 3 0	> 3 0
4	0. 0 0 3 8	6. 8	> 3 0
5	0. 0 0 5 5	1 9	> 3 0
7	0. 0 0 4 3	> 3 0	> 3 0
1 5	0. 0 4 5	1 5	> 3 0
1 8	0. 0 5 9	1. 9	> 3 0
2 2	0. 1 1	1 1	> 3 0
4 8	0. 1 0	> 1 0 0	> 1 0 0
4 9	0. 1 0	1 9 8	> 3 0 0
5 0	0. 0 0 1 5	> 3 0	> 3 0
5 1	0. 0 0 1 7	> 3 0	> 3 0
5 2	0. 0 0 3 5	> 3 0	> 3 0
5 7	0. 0 1 5	> 3 0	> 3 0
5 8	0. 0 5 0	> 1 0	> 1 0
5 9	0. 0 3 0	> 1 0 0	> 1 0 0
6 0	0. 0 0 0 9	1 5	> 3 0
6 1	0. 0 0 0 8	> 3 0	> 3 0
6 2	0. 0 0 2 0	> 3 0	> 3 0
6 3	0. 1 9	> 3 0	> 3 0
6 4	0. 0 1 1	8 1	> 1 0 0
6 6	0. 0 1 0	> 3 0	> 3 0

表 1 (続き) PDE阻害活性

実施例番号	阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)		
	タイプV	タイプIII	タイプI
7 6	0. 0 2 1	> 3 0	> 3 0
8 2	0. 1 0	> 1 0 0	> 1 0 0
8 3	0. 0 0 4 7	> 3 0	> 3 0
1 0 1	0. 0 0 4 7	> 3 0	> 3 0
1 0 2	0. 0 0 7 3	9. 3	> 3 0
1 0 3	0. 0 9 1	> 3 0	> 3 0
1 0 4	0. 0 0 3 2	3. 5	> 3 0
1 0 5	0. 0 1 8	2. 4	> 3 0
1 0 6	0. 0 8 8	> 3 0	> 3 0
1 0 7	0. 0 2 1	> 3 0	> 3 0
1 0 9	0. 0 6 7	1 4	> 3 0
1 1 0	0. 0 0 7 9	1 0	> 3 0
1 2 1	0. 0 2 6	> 3 0	> 3 0
1 2 2	0. 0 0 9 0	1 3	> 3 0
1 5 5	0. 3 6	7. 3	4 8
1 5 6	0. 2 0	5. 6	> 3 0
1 9 3	0. 4 3	6. 9	> 1 0 0
2 2 6	0. 0 6 0	1 2	> 3 0
2 4 5	0. 0 4 2	3. 9	> 3 0
2 6 4	0. 0 8 0	> 3 0	> 3 0
2 7 7	0. 0 4 0	> 3 0	> 3 0
2 8 3	0. 0 1 4	3. 6	> 3 0
2 8 9	0. 0 1 7	2. 5	> 3 0

いずれの本発明化合物にも顕著なPDEタイプV阻害作用と高い酵素阻害選択性が認められた。

#### 【実験例 2】

〔肺動脈圧低下作用〕

#### 実験方法

雑種成犬をケタミン 20 mg/kg の筋肉内投与、5 mg/ml のαクロラロースー生理食塩水 20 ml/kg の静脈内投与により麻酔し、人工呼吸下に大腿動脈よりカテーテルを挿入して大動脈圧を、頸静脈よりスワンガンツ

(Swan-Ganz) カテーテルを肺動脈内に挿入して肺動脈圧を測定した。  
 5 mg/ml の  $\alpha$ -クロラロース-生理食塩水を 5 ml/kg/時間の静脈  
 内投与により麻酔維持し、ニトログリセリン、ニフェジピンまたは被験化  
 合物 0.01 ~ 1 mg/kg を静脈内投与し、比較検討した。投与は 0.3  
 ml/kg の容量で右大腿静脈より注入することにより行ない、被験化合物はジ  
 メチルホルムアミド (DMF) に溶解し、ポリエチレングリコール 200、水の  
 順に加えて希釈し、各々 20、50、30% (v/v%) の割合になるように調  
 製した。結果は肺動脈圧の低下率および大動脈圧の低下率の最大値を、それぞれ  
 肺動脈圧低下作用および全身血圧低下作用とし、表 2 に示した。

表 2 肺動脈圧低下作用

実施例番号	用量 (mg/kg)	肺動脈圧低下率 (%)	全身血圧低下率 (%)
3	0.3	19	12
50	0.3	33	13
60	0.3	20	8
102	0.3	24	19
105	0.1	16	12
109	0.3	19	11
110	0.3	23	7
193	0.3	16	1
279	0.3	17	4
285	0.3	16	2
291	0.3	13	4
ニトログリセリン	0.01	19	30
ニフェジピン	0.01	3	18

本発明の化合物は肺動脈圧低下率が全身血圧低下率に比較して高く、肺動脈圧  
 に対する選択性を有していた。これに対し、対照薬として用いたニトログリセリ  
 ンとニフェジピンは肺動脈圧よりも全身血圧の低下率の方が高かった。

## 【実験例 3】

## 〔冠動脈径増加作用〕

## 実験方法

雑種成犬を $\alpha$ -クロラロース麻酔下に開胸して左冠動脈回旋枝を剝離し、一對の超音波クリスタルを血管外膜に装着して冠動脈径を、その末梢側に電磁血流計プローブを装着して冠動脈血流を測定した。ニトログリセリン、ジピリダモールまたは被験化合物を静脈内投与し、比較検討した。被験化合物はジメチルホルムアミドに溶解し、ポリエチレングリコール 200、水の順に加えて希釈し、各々 20、50、30% (v/v%) の割合になるように調製した。結果は冠動脈径および冠動脈血流の変化率の最大値を、それぞれ、ニトログリセリン  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  による変化率との比で表した。結果を表 3 に示した。

表 3 冠動脈径増加作用

実施例番号	用量 (mg/kg)	対ニトログリセリン比	
		冠動脈径	冠動脈血流
155	1	1.47	0.79
193	1	1.44	1.40
278	1	1.50	0.04
ジピリダモール	0.03	0.17	2.66

対照薬として用いたジピリダモールは、細い血管の拡張の目安となる冠動脈血流量増加作用が冠動脈径増加作用に比べ極端に大きかった。しかしながら、本発明化合物は、冠動脈径を冠動脈血流量に比して大きく増加させ、ニトログリセリンと同様又はそれ以上に冠動脈の太い部分を選択的に弛緩させ、冠動脈径より冠動脈血流を増加させるジピリダモールのような作用はなかった。

## 【実験例 4】

## 〔毒性実験〕

本発明化合物について毒性を調べた。4週齢のWistar系雄性ラットに本発明の実施例番号3、50、102、105、109、110および193の化合物を、1日100mg/kg、4日間経口投与し、観察したところ、投与終了後翌日まで死亡例はなく、体重および一般症状にも異常は認められなかった。

以上の実験例から、本発明化合物は顕著なPDEタイプV阻害作用と極めて高い酵素阻害選択性を有することが示された。また、本発明の化合物は生体において肺動脈圧低下率が全身血圧低下率に比較して高く、肺動脈圧に対する選択性を有しており、冠動脈径を冠動脈血流量に比して大きく増加させ、狭心症治療薬として最も信頼性の高いニトログリセリンと同様あるいはそれ以上に冠動脈の太い部分を選択的に弛緩させることが示された。従って、心臓への直接作用がなく、スチール現象や耐性が生じないことが示唆された。この他に本発明化合物は、血小板凝集を抑制することが示された。一方、本発明化合物は毒性試験においてなんらの異常が認められなかったことから、毒性が低いことが示された。

従って、本発明のピリドカルバゾール骨格を有する化合物は、顕著なPDEタイプV阻害作用と極めて高い酵素阻害選択性を有し、動物モデルにおいても有効性を示したので、肺高血圧症および虚血性心疾患の治療または予防に有効である。また、手術中、手術後の循環調節剤としても有用である。

肺高血圧症とは、肺高血圧を呈する様々な疾患、すなわち、慢性気管支炎、末梢気道病変、肺気腫、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺結核後遺症、びまん性間質性肺炎、びまん性細気管支炎、喘息、肺線維症、膠原病、肺血栓塞栓症、

肺静脈閉塞症、肺血管炎および原発性肺高血圧症などが挙げられ、さらに、肺高血圧症の進行した肺性心のような疾患も含まれる。

肺高血圧を呈する患者は、肺血管閉塞により、肺循環障害を起こしており、チアノーゼ、呼吸困難を生じる。動悸・胸痛をみることも多く咳症も多い。本発明の医薬組成物は上記のような各種症状に有効である。

虚血性心疾患とは、ここでは各種原因により心臓における循環障害により生じた疾患の総称であり、労作性狭心症、安静狭心症、不安定狭心症、異型狭心症、急性心不全、慢性心不全、心筋梗塞、心臓浮腫、不整脈などが挙げられる。

虚血性心疾患を有する患者は、胸痛・胸部圧迫感などの狭心痛が一過性あるいは持続性に生じ、疲労感・めまい・息切れ・嘔吐・意識障害を伴う。心不全では、呼吸困難・チアノーゼが認められ、血圧が著しく低下することにより、徐脈・冷汗・顔面蒼白等のショック症状も認められる。本発明の医薬組成物は、上記のような各種症状に有効である。

本発明化合物は、顕著にcGMPを増やすことから、動脈硬化症、PTCA後の再狭窄等、血栓症（血管壁の外傷、動脈硬化、血管炎、血小板凝集などにより生じる血栓症）等にも使用できる。特にこれらの冠動脈における疾患は虚血性心疾患の要因としても注目されているものばかりであり、ひいては効果的なより有効性の高い虚血性心疾患予防薬および／または治療薬として期待されるものである。

これらの冠動脈における動脈硬化性疾患の一因である血管平滑筋細胞の増殖は、PTCA後の冠動脈再狭窄あるいは他の部位での動脈硬化性血管肥厚などに大きく関与していると考えられており、cGMPを増やすことが、動脈硬化、

P T C A後の再狭窄において血管平滑筋細胞の増殖の抑制につながり、これらの疾患を予防することも可能である。また、肺高血圧を呈する疾患のうち、たとえば肺気腫や気管支炎の発症初期には肺高血圧の併発はないが、換気不良の長期化につれ肺血管肥厚や細小動脈平滑筋増生などによる肺循環障害が現れ、不可逆的な肺高血圧へと進展してゆくといわれることから、初期の段階で血管平滑筋細胞の増殖の抑制を考え予防的に投与すれば、その後の肺高血圧の発症を抑制することも可能である。

また、c G M P - P D E阻害作用が有効な疾患として、上記の他に、c G M Pの増加が有効と考えられる、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）、末梢循環障害、末梢血管疾患、脳循環障害（脳梗塞等）、脳機能障害、痴呆、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、高血圧症等にも使用できる。特に、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）に使用することが可能である。

腎不全とは、様々な原因に基づく腎機能低下すなわち糸球体濾過量（G F R）の低下による病態および臨床諸症状である。また、慢性腎不全では一部の糸球体が硬化像を示すが、障害の少ない糸球体にも硬化が進行することで腎不全が進行すると考えられている。糸球体機能の低下は様々な病因により異なるが、c G M Pを増加させることによって、腎血行動態の改善がG F Rの上昇につながり、その結果、各種排泄物質の体内蓄積が抑制され尿毒症が改善することが可能となる。

また、濃縮能の障害による多尿、夜間尿の改善も可能である。腎不全時には不適当なNa、水負荷があるとGFR減少のため十分な代償ができず、浮腫、肺水腫、うっ血性心不全、高血圧などがみられるが、これらを改善することも可能である。また、cGMP増加はメサングウム細胞、基質の増加を抑制するため、糸球体硬化を抑制し糸球体疾患、腎不全の進行を抑制することも可能である。すなわち、cGMPを増加させることによって、従来薬物で進行を止めることが困難と考えられていた腎不全から末期腎に至る過程を抑止し、腎透析を回避することも可能になる。

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の式(I)で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例；乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸）、結合剤（例；結晶セルロース、糖類（マンニトール、白糖）、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール）、滑沢剤（例；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、着色剤、香味剤、崩壊剤（例；トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース）、防腐剤、等張化剤、安定化剤（例；糖、糖アルコール）、分散剤、酸化防止剤（例；アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、d l- $\alpha$ -トコフェロール）、緩衝剤、保存剤（例；パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム）、芳香剤（例；バニリン、l-メントール、ローズ油）、溶解補助剤（例；コレステロール、トリエタノールア



ミン)、懸濁化剤、または乳化剤、一般的に用いられる適当な担体または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせる種々の剤形とすることができる。

こうした剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、座剤、膣座剤、シロップ剤(経口用液剤、乳化剤)、吸入剤、外用剤、注射剤等があげられ、経口または非経口(例えば、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、直腸内投与、膣内投与、経皮吸収または経粘膜吸収等)により患者に投与し得る。

本発明の投与量は、通常成人1日あたり0.1mg-2.5g、好ましくは0.5mg-1.0g、さらに好ましくは1mg-500mgであるが、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減できる。

全量を1回あるいは2-6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等、連続投与することも可能である。

## 実施例

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

NMRはジェオルJNM-EX270(JEOLJNM-EX270)FT-NMR(日本電子(株)製)またはジェオルJNM-LA300(JEOLJNM-LA300)FT-NMR(データに\*を表示、日本電子(株)製)を、IRはホリバ(HORIBA)FT-200((株)堀場製作所製)を、融点はメトラー(Mettler)FP-80、FP-82、FP-81HTまたはFP-90(いずれもメトラー(株))を、それぞれ用いて測定した。実施例中、「表題化合物」の後の( )内に、収量と収率を示した。

実施例 1 10-ブロモ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 3-ブロモ-6-メトキシカルバゾールの合成

室温下、無水メタノール(260ml)にナトリウム(23.3g)を少しずつ加え、溶解させた。次いで無水ジメチルホルムアミド(1400ml)、ヨウ化銅(117g)、3,6-ジブロモカルバゾール(100g)を順次加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流した。反応液を熱時セライトを用いて濾過し放冷の後、水(21)を加え、塩化メチレンにて抽出をした。塩化メチレン層は水、1規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:塩化メチレン=1:1)で精製し、表題化合物(33.4g;39%)を得た。

融点: 149.9~151.1°C

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 2900, 1491,  
1205, 1169, 806

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 11.23(1H, s),  
8.36(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.48~  
7.40(3H, m), 7.07(1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{Hz}$ ),  
3.84(3H, s)

<工程2> 3-ブロモ-6-メトキシカルバゾール-N- $\beta$ -プロピオン酸の  
合成

工程1で得られた化合物(30g)をアセトン(80ml)に懸濁させ、氷浴

にて 0℃とした後、アクリル酸メチル（25 ml）を加え、次いでトリトン B（10 ml）を滴下した。氷浴をはずし、室温下にて 1 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣をメタノール（30 ml）に懸濁させ、室温下、水（60 ml）に溶解させた水酸化ナトリウム（10 g）を滴下し 20 分還流した。減圧下溶媒を留去させた後、水、エーテルを加え、分液した。水層に 4 規定塩酸を加え、酸性とした後、ここで生じた析出物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の粗結晶をヘキサノーエーテルで洗浄して濾取し、表題化合物（33.6 g；88%）を得た。

融点：149.7～152.1℃

IR スペクトル（KBr 錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3425, 2920, 1705, 1697, 1491, 1298, 802

NMR スペクトル（DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：8.38（1H, d,  $J=1.5$  Hz），7.81（1H, d,  $J=2.4$  Hz），7.59～7.49（3H, m），7.11（1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz），4.57（2H, t,  $J=6.8$  Hz），3.84（3H, s），2.67（2H, t,  $J=6.8$  Hz）

<工程 3> 10-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

工程 2 で得られた化合物（24 g）を無水クロロホルム（500 ml）に懸濁させ、室温下、無水クロロホルム（350 ml）に溶解させた PPE（118 g）を加え、アルゴン雰囲気下 1 時間加熱還流した。放冷の後、1 規定

水酸化ナトリウム (500 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 塩化メチレン = 1 : 3) で精製後、粗精製物をメタノールで洗浄し濾取することにより表題化合物 (17.1 g; 75%) を得た。

融点: 175.2 ~ 176.1 °C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2910, 1672, 1497, 1479, 797

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.49 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.64 (2H, bs), 7.36 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 4.54 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.13 (2H, t,  $J=7.1$  Hz)

<工程4> 10-ブロモ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程3で得られた化合物 (27 g) をエタノール (600 ml) に懸濁させ、室温下、ピリジン-3-アルデヒド (15 ml)、水 (100 ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (20 g) を加え、室温下12時間攪拌した。減圧下溶媒を約半量留去した後に析出結晶を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (30 g; 87%) を得た。

実施例2 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例1で得た10-ブロモ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-

4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(10.2g)を無水塩化メチレン(1000ml)に懸濁させ、室温下三臭化ほう素(25g)を滴下し、室温下12時間撹拌した。反応液を氷水(500ml)に注ぎ、この中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を発泡がなくなるまで加え、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を塩化メチレン・メタノール混液で洗浄することにより表題化合物(6.4g; 65%)を得た。

実施例3 10-ブロモ-2-t-ブトキシカルボニルメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例2で得た10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(4.4g)をジメチルスルホキシド(250ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(4.5g)を加え、室温下30分撹拌した後にブロモ酢酸t-ブチルエステル(2.1ml)を加え、室温下12時間撹拌した。反応液を氷水(300ml)に注ぎ、塩化メチレンにて抽出をした。塩化メチレン層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 3%メタノール含有塩化メチレン)で精製することにより表題化合物(3.4g; 63%)を得た。

実施例4 10-ブロモ-2-i-プロポキシカルボニルメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例2で得た10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)

－4H－ピリド〔3, 2, 1－jk〕カルバゾール－4－オン（3.6 g）をジメチルスルホキシド（200 ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（2.5 g）を加え、室温下30分攪拌した後にブromo酢酸 i－プロピルエステル（1.4 ml）を加え、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水（300 ml）に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；3%メタノール含有塩化メチレン）で精製後、粗精製物をエーテル、少量のメタノールにて洗浄、濾取することにより表題化合物（2.6 g；59%）を得た。

実施例5 10－ブロモ－2－エトキシカルボニルメチルオキシ－5－（3－ピリジルメチル）－4H－ピリド〔3, 2, 1－jk〕カルバゾール－4－オンの合成

実施例2で得られた10－ブロモ－2－ヒドロキシ－5－（3－ピリジルメチル）－4H－ピリド〔3, 2, 1－jk〕カルバゾール－4－オン（13.9 g）をジメチルスルホキシド（500 ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（9.5 g）を加え、室温下30分攪拌した後にブromo酢酸エチルエステル（4.2 ml）を加え、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水（500 ml）に注ぎ、析出結晶を濾取した。粗結晶をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；3%メタノール含有塩化メチレン）で精製後、粗精製物をクロロホルム－ヘキサンで再沈殿し濾取することにより表題化合物（9.0 g；53%）を得た。

実施例6 10－ブロモ－2－カルボキシメチルオキシ－5－（3－ピリジルメ

チル) - 4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 5 で得た 10-ブロモ-2-エトキシカルボニルメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (2 g) をエタノール (100 ml) に懸濁させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温下 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を 4 規定水酸化ナトリウムと塩化メチレンで分液した。水層に 4 規定塩酸を加え pH 6 とした後、ここで生じた析出結晶を濾取することにより表題化合物 (1.8 g; 96%) を得た。

実施例 7 10-ブロモ-2-n-プロポキシカルボニルメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 3 に準じ 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (250 mg) とブロモ酢酸 n-プロピルエステル (0.1 ml) から表題化合物 (170 mg; 55%) を得た。

実施例 8 10-ブロモ-2-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 3 に準じ 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (500 mg) と  $\alpha$ -ブロモイソ酪酸エチルエステル (0.22 ml) から表題化合

物（470mg；74%）を得た。

実施例14 10-ブロモ-2-n-ペンチルオキシカルボニルメチルオキシ-  
5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]

#### カルバゾール-4-オンの合成

実施例6で得た10-ブロモ-2-カルボキシメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（300mg）を無水ベンゼン（10ml）に懸濁させ、室温下塩化チオニル（0.95ml）を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。放冷の後、減圧下溶媒を留去し、無水ベンゼン（5ml）を加えて再度溶媒を留去した。ここで得られた残渣を無水塩化メチレン（3ml）に溶解させ、氷冷下、1-ペンタノール（0.065ml）、トリエチルアミン（0.18ml）を溶解させた塩化メチレン（30ml）溶液に滴下し、20分撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出をした。塩化メチレン層は飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣の粗結晶をエーテルで洗浄し、濾取することにより表題化合物（200mg；58%）を得た。

実施例17 10-ブロモ-2-(3-カルボキシ-1-トランス-プロペニル  
オキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2,  
1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例2で得た10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-  
4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（400mg）を  
ジメチルスルホキシド（30ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（0.3g）を加  
え、室温下30分撹拌した後に4-ブロモクロトン酸エチル（0.15ml）を



加え、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水(300ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 酢酸エチル)で精製を行った。ここで得られた粗結晶をエタノール(20ml)に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温下12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、水、酢酸エチルにて抽出を行った。水層に1規定塩酸を加えpH7とした後、ここで生じた析出結晶を濾取することにより表題化合物(50mg; 10%)を得た。

実施例18 10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-2-(3-ピリジルメチルオキシ)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例2で得られた10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(3.9g)をジメチルスルホキシド(230ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(4.0g)を加え、室温下30分攪拌した後に3-ピコリルクロライド塩酸塩(1.9g)を加え、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水(500ml)に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をメタノールで洗浄、濾取することにより表題化合物(2.9g; 61%)を得た。

実施例22 2-ベンジルオキシ-10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例2で得られた10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル

ル) - 4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (2.0 g) を無水ジメチルホルムアミド (64 ml)、無水テトラヒドロフラン (120 ml) 混合溶媒に懸濁させ、氷冷下、水素化ナトリウム (60%; 260 mg) を加えた後、ベンジルブロマイド (400 mg) を滴下し、室温下12時間撹拌した。反応液に少量のメタノールを加えた後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 3%メタノール含有塩化メチレン) で精製し、表題化合物 (1.7 g; 67%) を得た。

実施例 24 2-(5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ)-10-  
-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2,  
1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程1>ピリジン-3, 5-ジカルボン酸 ジメチルエステルの合成

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸 (8.3 g) を無水メタノール (60 ml) に懸濁させ、室温下、塩化チオニル (11 ml) を滴下し、アルゴン雰囲気下1.5時間加熱還流した。放冷の後、減圧下溶媒を留去し、水-酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (7.5 g; 78%) を得た。

融点: 83.5~84.5°C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1734, 1603, 1315,  
1269, 1240, 995, 746

NMRスペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 9.30 (2H, s),  
8.66 (1H, s), 3.93 (6H, s)

<工程2> ピリジン-3, 5-ジメタノール モノアセテートの合成

工程1で得られた化合物 (11.9 g) を無水エーテル (300 ml) に溶解させ、氷浴にて0℃とした後、リチウムアルミニウムヒドライド (6 g) を少量ずつ加え、徐々に昇温させ、室温下12時間攪拌した。再度、氷浴にて冷却し、メタノール (400 ml) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 3%メタノール含有クロロホルム) で精製後、粗精製物をヘキサン・エーテル混液で結晶化させ粗結晶として得た。ここで得られた結晶 (3.4 g) をピリジン (10 ml) に懸濁させ、室温下、アセチルクロライド (1.8 ml) を滴下した。滴下後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 3%メタノール含有クロロホルム) で精製後、粗精製物をメタノールで洗浄し濾取することにより表題化合物 (1 g; 23%) を得た。

融点: 152.2~130.9℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3305, 2740, 2700,  
1747, 1566, 1230, 1072

NMRスペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.79 (1H, s),  
8.74 (1H, s), 8.37 (1H, s), 5.25 (2H, s),  
4.68 (2H, s), 2.11 (3H, s)

<工程3> 3-アセトキシメチル-5-クロロメチルピリジンの合成

工程2で得られた化合物 (500 mg) を無水ベンゼン (8 ml) に懸濁

させ、室温下、塩化チオニル (0.2 ml) を滴下し、室温下15分撹拌した。  
減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (540 mg ; 83%) を得た。

IRスペクトル (neat)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 3367, 1716,  
1633, 1562, 1385, 1227, 1057

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.76 (1H, d,  
J=1.8 Hz), 8.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.16 (1H,  
s), 5.20 (2H, s), 4.90 (2H, s), 2.10 (3H, s)

<工程4> 2-(5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ)-10-  
-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2,  
1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例18に準じ10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル  
メチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (400  
mg) と工程3で得た化合物 (280 mg) から表題化合物 (480 mg ; 86  
%) を得た。

実施例25 10-ブロモ-2-(5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル  
オキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2,  
1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例24で得た2-(5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオ  
キシ)-10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2,  
1-jk] カルバゾール-4-オン (200 mg) をメタノール (10 ml) に  
懸濁させ、水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム85 mgを水0.8 ml  
に溶かした溶液) を加え、室温下1時間撹拌した。析出結晶をメタノール、エー

テルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物（180mg；97%）を得た。

実施例 26 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 2 で得られた 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（0.6g）をジメチルスルホキシド（40ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（0.8g）を加え、室温下 30 分撹拌した後に 3-ブロモ-1-プロパノール（0.3ml）を加え、室温下 12 時間撹拌した。反応液を氷水（500ml）に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；3%メタノール含有塩化メチレン）で精製することにより表題化合物（0.25g；37%）を得た。

実施例 32 10-ブロモ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 4-クロロアセト酢酸エチル エチレンアセタールの合成

4-クロロアセト酢酸エチル（5g）、エチレングリコール（17ml）、トシル酸（0.1g）をベンゼン中に加えアルゴン雰囲気下 16 時間加熱還流した。（この際、反応装置に deanstreak を用いて系中より水を強制的に除去した。）放冷の後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層

は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄後、減圧下溶媒を留去した。  
残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：  
酢酸エチル＝20：1）で精製することにより表題化合物（2.0 g；32%）  
を得た。

IRスペクトル（neat） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：2983, 2900, 1736,  
1207, 1101, 1032

NMRスペクトル（\*CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：4.17（2H, q,  
J=7.0 Hz），4.08（4H, s），3.75（2H, s），2.85  
（2H, s），1.28（3H, t, J=7.0 Hz）

#### <工程2> 4-クロロ-1-ブタノール-3-オン エチレンアセタールの合 成

工程1で得られた化合物（1.41 g）を無水テトラヒドロフラン（50  
ml）に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（0.26 g）を少量ず  
つ加え、1時間攪拌した。氷冷下にて飽和塩化アンモニウム水溶液を発泡がなく  
なるまで少量ずつ加えた後、水を加え、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル  
層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄後、減圧下溶媒を留去し、  
表題化合物（1.0 g；92%）を得た。

IRスペクトル（neat） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：2966, 2895, 1641,  
1431, 1119, 1039

NMRスペクトル（\*CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：4.10（4H, s），  
3.82～3.75（2H, m），3.54（2H, s），2.44～2.41  
（1H, m），2.12（2H, t, J=5.6 Hz）

<工程 3> 4-クロロ-1-ブタノール-3-オンの合成

工程 2 で得られた化合物 (0.25 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、4 規定塩酸 (5 ml) を加えた後、水浴にて 50 °C に加温し、16 時間攪拌した後、エーテルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより表題化合物 (20 mg; 12%) を得た。

IR スペクトル (neat)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2939, 2895, 1732, 1398, 1051, 770

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.14 (2H, s), 3.95~3.89 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.23~2.21 (1H, m)

<工程 4> 10-ブロモ-2-(4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 26 に準じ 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (40 mg) と工程 4 で得られた化合物 (15 mg) から表題化合物 (81 mg; 29%) を得た。

実施例 33 10-ブロモ-2-エトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 2 で得られた 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチ

ル) - 4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (0.3 g) をジメチルスルホキシド (20 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (0.2 g) を加え、室温下 30 分攪拌した後にヨウ化エチル (0.13 ml) を加え、温浴下 80 °C で 6 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物 (0.16 g; 45 %) を得た。

実施例 34 10-ブロモ-2-ブトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-  
-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 2 で得られた 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (0.3 g) をジメチルスルホキシド (30 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (0.2 g) を加え、室温下 30 分攪拌した後に 1-ヨードブタン (0.1 ml) を加え、室温下 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物 (0.25 g; 73 %) を得た。

実施例 38 2-アセトキシ-10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-  
4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 2 で得られた 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (200 mg) をピリジン (5 ml) に懸濁させ、無水酢酸 (0.14 ml) を加え、室



温下 2 時間撹拌した。反応液に少量のメタノールを滴下した後に、減圧下溶媒を留去し、残渣の粗結晶をメタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物 (100 mg ; 46 %) を得た。

実施例 39 10-ブロモ-2-(2-オキソブチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 2 で得られた 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (0.3 g) をジメチルスルホキシド (20 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (0.2 g) を加え、室温下 30 分撹拌した後に 1-ブロモ-2-ブタノン (0.1 ml) を加え、室温下 12 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をメタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物 (192 mg ; 55 %) を得た。

実施例 41 10-ブロモ-2-(2-ヒドロキシペンチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 40 で得た 10-ブロモ-2-(2-オキソペンチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (400 mg) を無水メタノール (20 ml) に懸濁させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (92 mg) を少量ずつ加え、室温下 12 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後に、水、塩化メチレンを加えて抽出を行った。塩化メチレン層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し

た。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；4%メタノール含有塩化メチレン）で精製し、表題化合物（140mg；28%）を得た。

実施例43 10-ブロモ-2-(N-エチルカルバモイルメチルオキシ)-  
5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]  
カルバゾール-4-オンの合成

実施例6で得られた10-ブロモ-2-カルボキシメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（300mg）を無水ベンゼン（10ml）に懸濁させ、塩化チオニル（1ml）を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、ここで得られた残渣を1規定水酸化ナトリウム（0.6ml）、エチルアミン（70%水溶液；5ml）混合溶液中に室温下にて加えた。析出結晶を水、メタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物（130mg；43%）を得た。

実施例44 10-ブロモ-2-(4-モルホリノカルボニルメチルオキシ)-  
5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]  
カルバゾール-4-オンの合成

実施例6で得られた10-ブロモ-2-カルボキシメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（1g）を無水ベンゼン（30ml）に懸濁させ、塩化チオニル（3ml）を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、ここで得られた残渣を無水塩化メチレン（50ml）に溶解させた、モルホリン（0.2

m l)、トリエチルアミン(0.3 m l)混合溶液中に室温下にて加えた。30分攪拌の後、水、酢酸エチルを加え抽出を行った。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の粗結晶をエタノールで再結晶することにより表題化合物(260 mg; 51%)を得た。

実施例46 10-ブロモ-2-(4-カルボキシ-1-ピペリジノカルボニルメチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例45で得られた10-ブロモ-2-(4-エトキシカルボニル-1-ピペリジノカルボニルメチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(250 mg)をエタノール(30 m l)に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液(8 m l)を加え、室温下90分攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、水、酢酸エチルを加え抽出を行った。水層に1規定塩酸を加えpH6とした後に、酢酸エチルにて抽出を行った。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=5:1)で精製後、粗精製物をエーテルで洗浄し濾取することにより表題化合物(100 mg; 42%)を得た。

実施例47 10-ブロモ-2-(N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例2で得られた10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチ

ル) - 4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホキシド (20 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (213 mg) を加え、室温下 30 分攪拌した後に N-ヒドロキシメチル-2-クロロアセトアミド (130 mg)、ヨウ化カリウム (1 粒) を加え、室温下 36 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を熱時メタノールで洗浄することにより表題化合物 (116 mg ; 38%) を得た。

実施例 48 10-ブロモ-2-メトキシ-5-メチル-4 H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 3-ブロモ-6-メトキシカルバゾール-N- $\alpha$ -メチル- $\beta$ -プロピオン酸の合成

実施例 1 <工程 1> で得た 3-ブロモ-6-メトキシカルバゾール (20 g) を無水テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解させ、メタクリル酸メチル (77.6 ml) ついでトリトン B (0.7 ml) を加え、アルゴン雰囲気下 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、ここで得られた残渣をメタノール (60 ml) に懸濁させ、室温下、水 (80 ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (6.4 g) を滴下し室温下 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去させた後、水、エーテルを加え、分液した。水層に 4 規定塩酸を加え、酸性とした後、酢酸エチルを加え分液し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の粗結晶をヘキサン、エーテルで洗浄し濾取することにより表題化合物 (25.0 g ; 95%) を得た。

融点：183.4～186.0℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 2950, 1697, 1491, 800

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.38 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.57～7.49 (3H, m), 7.15～7.08 (1H, m), 4.58 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.07～2.88 (1H, m), 1.04 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ )

<工程2> 10-ブロモ-5,6-ジヒドロ-2-メトキシ-5-メチル-

4H-ピリド[3,2,1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程1で得られた化合物(30g)をトルエン(1200ml)に懸濁させ、五酸化二リン(20g)を加え、アルゴン雰囲気下12時間加熱還流した。(途中、五酸化二リン(20g)を2回追加した。)放冷の後、反応液を氷水(1000ml)に注ぎ、セライトを用いて浮遊物を濾別した後に、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製後、粗精製物をエタノールで再結晶し濾取することにより表題化合物(16.0g;56%)を得た。

融点：163.8～166.6℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1687, 1672, 1497, 1479, 1444, 1194, 797

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.47 (1H, s),

8. 12 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7. 76~7. 58 (2H, m),  
7. 36 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 4. 77 (1H, dd,  
 $J=11.8, 6.5$  Hz), 4. 06 (1H, dd,  $J=11.8,$   
11. 8 Hz), 3. 87 (3H, s), 3. 32~3. 23 (1H, m),  
1. 28 (3H, d,  $J=6.5$  Hz)

<工程3> 10-ブロモ-2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド [3,  
2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

工程2で得られた化合物 (5. 9 g) を無水ジオキサン (400 ml) に溶解させ、室温下DDQ (5. 8 g) を加えた後、アルゴン雰囲気下23時間加熱還流した。(途中、DDQ (2 g) を2回追加した。) 放冷の後、反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液 (500 ml) に加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をメタノール (60 ml) で加熱洗浄し濾取することにより表題化合物 (4. 8 g; 82%) を得た。

実施例49 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド [3,  
2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例48で得た10-ブロモ-2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (4. 8 g) を無水塩化メチレン (400 ml) に懸濁させ、室温下三臭化ほう素 (25 g) を滴下し、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水 (1500 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をエーテルで洗浄し濾取することにより表題化合物

(4. 6 g ; 定量的)を得た。

実施例 50 10-ブロモ-2-*t*-ブトキシカルボニルメチルオキシ-5-メチル-4*H*-ピリド [3, 2, 1-*jk*] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 49 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4*H*-ピリド [3, 2, 1-*jk*] カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (210 mg) を加え、室温下 30 分撹拌した後にブロモ酢酸 *t*-ブチルエステル (0.13 ml) を加え、室温下 2.5 時間撹拌した。反応液を氷水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 2% メタノール含有塩化メチレン) で精製後、粗精製物をエーテルにて洗浄、濾取することにより表題化合物 (130 mg ; 39%) を得た。

実施例 51 10-ブロモ-5-メチル-2-*i*-プロポキシカルボニルメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4*H*-ピリド [3, 2, 1-*jk*] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 49 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4*H*-ピリド [3, 2, 1-*jk*] カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (210 mg) を加え、室温下 30 分撹拌した後にブロモ酢酸 *i*-プロピルエステル (0.12 ml)、よう化カリウム (1 粒) を順次加え、室温下 12 時間撹拌した。反応液を氷水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製後、粗精製物をエーテルにて洗浄、濾取することにより表題化合物（220 mg；67%）を得た。

実施例 52 10-ブロモ-2-エトキシカルボニルメチルオキシ-5-メチル-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 49 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（400 mg）をジメチルスルホキシド（10 ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（0.34 g）を加え、室温下 30 分攪拌した後、ブromo酢酸エチルエステル（0.16 ml）を加え、室温下 12 時間攪拌した。反応液を氷水（50 ml）に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物（360 mg；71%）を得た。

実施例 53 10-ブロモ-2-カルボキシメチルオキシ-5-メチル-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 52 で得た 10-ブロモ-2-エトキシカルボニルメチルオキシ-5-メチル-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（200 mg）をエタノール（10 ml）、塩化メチレン（10 ml）の混合溶液に懸濁させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、室温下 90 分攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、水を加え 1 規定塩酸を加え pH 1 とした後、析出結晶を濾取することにより表題化合物（170 mg；91%）を得た。



実施例 5 4    10-ブロモ-5-メチル-2-(3-ピリジルメチルオキシ)-  
4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 4 9 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (350 mg) をジメチルスルホ  
キシド (14 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (440 mg) を加え、室温  
下 30 分攪拌した後に 3-ピコリルクロライド塩酸塩 (190 mg) を加え、室  
温下 12 時間攪拌した。反応液を氷水 (500 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取し  
た。得られた粗結晶をメタノール、エーテルで順次洗浄、濾取することにより表  
題化合物 (270 mg; 60%) を得た。

実施例 5 5    10-ブロモ-2-(4-ヒドロキシブチルオキシ)-5-メチル  
-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合  
成

実施例 4 9 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホ  
キシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (210 mg) を加え、室温  
下 30 分攪拌した後に 4-クロロ-1-ブタノール (0.09 ml) を加え、温  
浴にて 80℃とし 14 時間攪拌した。反応液を氷水 (500 ml) に注ぎ、酢酸  
エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶出溶媒; 4%メタノール含有塩化メチレン) で精製することにより表  
題化合物 (80 mg; 26%) を得た。

実施例 56 2-アセトキシ-10-ブロモ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 49 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (200 mg) をピリジン (6 ml) に懸濁させ、無水酢酸 (0.18 ml) を加え、室温下 40 分撹拌した。反応液に少量のメタノールを滴下した後に、減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物 (160 mg; 70%) を得た。

実施例 57 10-ブロモ-2-(2-オキソペンチルオキシ)-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 49 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (210 mg) を加え、室温下 30 分撹拌した後に 1-ブロモ-2-ペンタノン (188 mg) を加え、室温下 12 時間撹拌した。反応液を氷水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 2% メタノール含有塩化メチレン) で精製することにより表題化合物 (150 mg; 48%) を得た。

実施例 58 10-ブロモ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 3> で得た 10-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-

4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(3.6g)を無水ジオキサン(300ml)に溶解させ、室温下DDQ(3.0g)を加えた後、アルゴン雰囲気下5時間加熱還流した。放冷の後、反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液(500ml)に加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 3%メタノール含有塩化メチレン)で精製し、表題化合物(2.9g; 79%)を得た。

実施例59 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例58で得られた10-ブロモ-2-メトキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(3.2g)を無水塩化メチレン(500ml)に懸濁させ、室温下三臭化ほう素(25g)を滴下し、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水(11)に注ぎ、析出結晶を濾取した。また、濾液の塩化メチレン層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた2種の混合結晶を合わせて、再度、同様の反応を行った。反応液を氷水(11)に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をクロロホルム・メタノール混液で加熱洗浄し濾取することにより表題化合物(2.4g; 78%)を得た。

実施例60 10-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例59で得られた10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[3,

2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (2.5 g) をジメチルスルホキシド (120 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (2.2 g) を加え、室温下30分攪拌した後にブromo酢酸t-ブチルエステル (1.4 ml) を加え、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水 (900 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取した。粗結晶をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 2%メタノール含有塩化メチレン) で精製し、表題化合物 (1.9 g; 68%) を得た。

実施例61 10-ブロモ-2-i-プロポキシカルボニルメチルオキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例59で得た10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (3 g) をジメチルスルホキシド (120 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (2.6 g) を加え、室温下30分攪拌した後にブromo酢酸i-プロピルエステル (1.4 ml)、よう化カリウム (1粒) を順次加え、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水 (500 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取した。粗結晶をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 1%メタノール含有塩化メチレン) で精製し、表題化合物 (2.0 g; 51%) を得た。

実施例62 10-ブロモ-2-エトキシカルボニルメチルオキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例59で得られた10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (400 mg) をジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (0.34 g) を加え、室温下30分攪拌した後にブromo酢酸エチルエステル (0.15 ml) を加え、室温下12時間

撈拌した。反応液を氷水（50 ml）に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物（410 mg；84%）を得た。

実施例 63 10-ブロモ-2-カルボキシメチルオキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 62 で得られた 10-ブロモ-2-エトキシカルボニルメチルオキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン（200 mg）をエタノール（10 ml），塩化メチレン（10 ml）の混合溶液に懸濁させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、室温下 10 分撈拌した。減圧下溶媒を留去した後に、水を加え 1 規定塩酸を加え pH 1 とした後、析出結晶を濾取することにより表題化合物（160 mg；84%）を得た。

実施例 64 10-ブロモ-2-（3-ピリジルメチルオキシ）-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 59 で得られた 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン（300 mg）をジメチルスルホキシド（20 ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（400 mg）を加え、室温下 30 分撈拌した後に 3-ピコリルクロライド塩酸塩（180 mg）を加え、室温下 12 時間撈拌した。反応液を氷水（100 ml）に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をメタノール、エーテルで順次洗浄、濾取することにより表題化合物（200 mg；52%）を得た。

実施例 70 10-ブロモ-2-(5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル  
オキシ)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-  
オンの合成

実施例 69 で得た 2-(5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオ  
キシ)-10-ブロモ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-  
オン(200mg)をメタノール(12ml)に懸濁させ、水酸化ナトリ  
ウム100mgを水0.8mlに溶かした溶液を加え、室温下1時間攪拌した。  
析出結晶をメタノール、エーテルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物  
(170mg; 93%)を得た。

実施例 71 2-(6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-10-  
ブロモ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-  
オンの合成

<工程1>ピリジン-2, 6-ジメタノール モノアセテートの合成

ピリジン-2, 6-ジメタノール(5g)をピリジン(10ml)に懸  
濁させ、室温下、アセチルクロライド(2.56ml)を滴下し、室温下20分  
攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出溶媒; クロロホルム: メタノール=9:1)で精製することにより表題化  
合物(2g; 31%)を得た。

IRスペクトル(neat)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1741, 1599, 1462,

1377, 1228, 1074, 793

NMRスペクトル(\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.82(1H, t,

$J=7.7\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.26(1H,

d,  $J=7.7$  Hz), 5.45 (1H, t,  $J=5.8$  Hz), 5.10 (2H, s), 4.55 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.12 (3H, s)

<工程2> 2-アセトキシメチル-6-クロロメチルピリジンの合成

工程1で得られた化合物 (1.9 g) を無水ベンゼン (10 ml) に懸濁させ、室温下、塩化チオニル (0.77 ml) を滴下し20分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルで洗浄することにより表題化合物 (1.29 g; 62%) を得た。

IRスペクトル (neat)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2953, 1743, 1595, 1460, 1375, 1227, 1057

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.88 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.14 (2H, s), 4.78 (2H, s), 2.13 (3H, s)

<工程3> 2-(6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-10-  
-ブromo-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-  
オンの合成

実施例64に準じ10-ブromo-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (400 mg) と<工程3>で得られた化合物 (280 mg) から表題化合物 (480 mg; 79%) を得た。

実施例73 10-ブromo-2-(5-メトキシカルボニル-2-ピリジルメチル  
オキシ)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-  
オンの合成

## &lt;工程1&gt; 6-ブロモメチルニコチン酸メチルの合成

6-メチルニコチン酸メチル (1 g) を四塩化炭素 (100 ml) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (1.3 g) を加え、アルゴン雰囲気下 8 時間加熱還流した。放冷後、析出結晶を濾別し、濾液を減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 塩化メチレン = 1:3) で精製することにより表題化合物 (540 mg; 35%) を得た。

融点: 75.2 ~ 76.3 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1728, 1713, 1595, 1435, 1286, 1124, 1103

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.05 (1H, s), 8.34 ~ 8.30 (1H, m), 7.71 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 4.77 (2H, s), 3.89 (3H, s)

## &lt;工程2&gt; 10-ブロモ-2-(5-メトキシカルボニル-2-ピリジルメチルオキシ)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 64 に準じ 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (250 mg) と <工程1> で得られた化合物 (220 mg) から表題化合物 (250 mg; 67%) を得た。

## 実施例 74 10-ブロモ-2-(5-メチル-3-ピリジルメチルオキシ)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

ルチジン (1 g) を四塩化炭素 (100 ml) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (1.3 g) を加え、アルゴン雰囲気下 5 時間加熱還流した。放冷後、析



出結晶を濾別した。ここで得られた濾液を用いて、実施例 64 に準じ 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(100mg)から表題化合物(20mg; 15%)を得た。

実施例 75 10-ブロモ-2-ピラジルメチルオキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

ピラジン-2-カルボン酸(2g)を無水メタノール(100ml)、無水テトラヒドロフラン(50ml)の混合溶媒に懸濁させ、氷冷下、トリメチルシリルジアゾメタン・ヘキサン溶液(10ml)を加え、室温下12時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後に、ここで得られた残渣を無水テトラヒドロフラン(15ml)に懸濁させ、室温下、水素化リチウムアルミニウム(530mg)を徐々に加えた。2時間撹拌の後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを発泡がなくなるまで加え、エーテルにて抽出をした。エーテル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=10:1)で精製した。ここで得られた化合物(200mg)を無水ベンゼン(10ml)に懸濁させ、室温下、塩化チオニル(過剰量)を滴下し20分撹拌した。減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣を用いて、実施例 64 に準じ 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(300mg)から表題化合物(40mg; 10%)を得た。

実施例 79 10-ブロモ-2-(4-ヒドロキシブチルオキシ)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 59 で得られた 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[3,

2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホキシド (12 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (220 mg) を加え、室温下 30 分攪拌した後に 4-クロロ-1-ブタノール (0.095 ml)、ヨウ化カリウム (1 粒) を加え、温浴にて 80°C とし 24 時間攪拌した。反応液を氷水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 20:1) で精製することにより表題化合物 (160 mg; 52%) を得た。

実施例 83 10-ブロモ-2-(2-オキソペンチルオキシ)-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 59 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (210 mg) を加え、室温下 30 分攪拌した後に 1-ブロモ-2-ペンタノン (170 mg) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 2% メタノール含有塩化メチレン) で精製することにより表題化合物 (130 mg; 41%) を得た。

実施例 84 10-ブロモ-2-メトキシ-5-(2-ピリジルメチル)-4H-  
-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 3> で得られた 10-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (0.7 g) をエタノール (30 ml) に懸濁させ、室温下、ピリジン-2-アルデヒド (0.7 g)、水 (5 ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (0.3 g) を加え、室温下 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を約半量留去した後に析出結晶を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (0.56 g; 61%) を得た。

実施例 85 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(2-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 84 で得た 10-ブロモ-2-メトキシ-5-(2-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (0.54 g) を無水塩化メチレン (30 ml) に懸濁させ、室温下三臭化ほう素 (5 ml) を滴下し、室温下 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、この中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を発泡がなくなるまで加え、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を塩化メチレン・メタノール混液で洗浄することにより表題化合物 (0.173 g; 33%) を得た。

実施例 86 10-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ-5-(2-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 85 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(2-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (190 mg) をジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (130

mg)を加え、室温下30分撹拌した後にブromo酢酸 t-ブチルエステル (110mg)を加え、室温下12時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩化メチレンにて抽出をした。塩化メチレン層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 3%メタノール含有塩化メチレン) で精製することにより表題化合物 (88mg; 36%)を得た。

実施例95 10-ブromo-2-メトキシ-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例48で得た10-ブromo-2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (400mg)を無水ベンゼンに懸濁させ、N-ブromosukshinimid (312mg)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (1粒)を加え、アルゴン下1時間加熱還流した。放冷の後、減圧下溶媒を留去した。これを、1, 2, 4-トリアゾール (94mg)、炭酸セシウム (443mg)を懸濁させた無水アセトニトリル (20ml)中に加え、室温下12時間撹拌した。減圧下溶媒を留去させた後、水、塩化メチレンを加え抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 3%メタノール含有塩化メチレン) で精製することにより表題化合物 (60mg; 12%)を得た。

実施例 97 2-アセトキシ-10-ブロモ-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 96 で得た 10-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (30 mg) をピリジン (0.8 ml) に懸濁させ、無水酢酸 (0.021 ml) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液に少量のメタノールを滴下した後に、減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物 (24 mg; 72%) を得た。

実施例 98 10-ブロモ-5-エトキシカルボニル-2-メトキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 3-ブロモ-6-メトキシカルバゾール-N-メチレンマロン酸ジエチルエステルの合成

実施例 1 <工程 1> で得られた化合物 3-ブロモ-6-メトキシカルバゾール (2.5 g)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル (9.16 ml) をキシレン中に溶解させ、アルゴン雰囲気下 120 時間加熱還流した。放冷の後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム) で精製することにより、表題化合物 (2 g; 50%) を得た。

融点: 95.6 ~ 97.6 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1716, 1705, 1491, 1246, 1221, 791

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.50 (1H, d,

$J = 2.0 \text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.0 \text{ Hz}$ ),  
 7.54~7.41 (2H, m), 7.14 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.6 \text{ Hz}$ ), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.00 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 1.31 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 0.9 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )

<工程2> 10-ブロモ-5-エトキシカルボニル-2-メトキシ-4H-ピ  
 リド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

工程1で得られた化合物 (1.9 g) をポリリン酸 (140 g) 中に加え、温  
 浴にて  $80^\circ\text{C}$  とし 11 時間攪拌した。放冷の後、氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽  
 出をした。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、  
 減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー  
 (溶出溶媒; クロロホルム) で精製することにより表題化合物 (650 mg;  
 38%) を得た。

実施例 99 10-ブロモ-5-カルボキシ-2-メトキシ-4H-ピリド  
 [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 98 で得られた 10-ブロモ-5-エトキシカルボニル-2-メトキシ  
 -4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (400 mg) を  
 エタノール (10 ml) に懸濁させ、1 規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加え  
 室温下 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、1 規定塩酸を加え pH 1  
 とし、ここで析出した結晶を濾取し、エタノール、エーテルで洗浄することによ  
 り表題化合物 (310 mg; 83%) を得た。

実施例 100 10-ブロモ-2-メトキシ-5-(4-モルホリノカルボ  
ニル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-  
オンの合成

実施例 99 で得られた 10-ブロモ-5-カルボキシ-2-メトキシ-4H-  
ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (180 mg) を無水ベン  
ゼン (10 ml) に懸濁させ、塩化チオニル (0.71 ml) を加え、アルゴン  
雰囲気下 5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、ここで得られた残渣を無水  
塩化メチレン (10 ml) に溶解させた、モルホリン (0.098 ml), トリ  
エチルアミン (0.157 ml) 混合溶液中へ室温下にて加えた。2 時間攪拌の  
後、水、塩化メチレンを加えて抽出を行った。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗  
浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタ  
ノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物 (165 mg; 77%)  
を得た。

実施例 101 9-ブロモ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 4'-ブロモ-2'-ニトロフェニルベンゾキノンの合成

4-ブロモ-2-ニトロアニリン (10 g) を濃塩酸 (120 ml) と水  
(22 ml) の混液に懸濁させ、温水浴を用いて加熱溶解させ、完全に溶解させ  
た後に内温 10℃ まで下げ、30 分攪拌させた。水 (15 ml) に溶解させた亜  
硝酸ナトリウム (5.3 g) を内温 10℃ を超えないように滴下させた。グラス  
ウールを用いて不溶物を濾別した後に、室温下、炭酸水素ナトリウム (56.8  
g)、ベンゾキノン (5.6 g) を懸濁させた水 (56.7 ml) にゆっくり滴

下させ、ここで生じた析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノールで洗浄し、濾取することにより表題化合物（8.6 g ; 60%）を得た。

融点：164.1～168.7℃

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：1664, 1651, 1603, 1524, 1354, 1101, 918

NMRスペクトル（\*DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：8.40（1H, d,  $J=2.0$  Hz）, 8.14（1H, dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz）, 7.59（1H, d,  $J=8.1$  Hz）, 7.13（1H, s）, 7.03（2H, s）

#### <工程2> 2'-アミノ-4'-ブロモフェニルハイドロキノンの合成

工程1で得られた化合物（8.5 g）を3規定塩酸（213 ml）に懸濁させた後、塩化スズ2水和物（25 g）を加え、温浴90℃にて2時間攪拌した。放冷の後、水（300 ml）に注ぎ、3規定水酸化ナトリウム水溶液にてpH7とし酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗精製物をエーテルで洗浄し、濾取することにより表題化合物（4.8 g ; 61%）を得た。

融点：203.4～206.5℃

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3388, 1616, 1506, 1479, 1406, 1244, 1211, 779

NMRスペクトル（\*DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：8.87（1H, s）, 8.80（1H, s）, 6.90（1H, d,  $J=2.0$  Hz）, 6.84（1H, d,  $J=8.5$  Hz）, 6.74（1H, d,  $J=2.0$  Hz）,



6. 71 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 6. 58 (1H, dd,  $J=8.5$ ,  
3. 0 Hz), 6. 46 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 4. 87 (2H, s)

#### <工程3> 2-ブロモ-6-ヒドロキシカルバゾールの合成

工程2で得られた化合物(14 g)をメタノールに溶解させ、シリカゲル(90 g)を加え、減圧下溶媒を留去した。温浴90℃にて10時間撹拌した。メタノールを用いて溶出させ、反応に用いたシリカゲルを濾別し、濾液を減圧下、留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物(5. 0 g; 38%)を得た。

融点: 248. 4~252. 2℃

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3402, 1608, 1583,  
1458, 1178, 812, 609

NMRスペクトル(\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 11. 06 (1H, s),  
9. 02 (1H, s), 7. 95 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7. 58  
(1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7. 42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz),  
7. 31 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 20 (1H, dd,  $J=8.2$ ,  
1. 7 Hz), 6. 92 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2. 4 Hz)

#### <工程4> 2-ブロモ-6-メトキシカルバゾールの合成

工程3で得られた化合物(6 g)をアセトン(180 ml)に溶解し、室温下、水酸化カリウム(1. 3 g)を加え、次いでジメチル硫酸(2. 2 ml)を滴下した。室温下にて2時間撹拌後、減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、表題化合物（3.2 g；51%）を得た。

融点：138.6～142.6℃

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3336, 1495, 1219, 1201, 804

NMRスペクトル（\*DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：11.19（1H, s）, 8.04（1H, d,  $J=8.3$  Hz）, 7.69（1H, d,  $J=2.5$  Hz）, 7.61（1H, d,  $J=1.7$  Hz）, 7.40（1H, d,  $J=8.7$  Hz）, 7.23（1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz）, 7.04（1H, dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz）, 3.83（3H, s）

#### <工程5> 2-ブロモ-6-メトキシカルバゾール-N- $\beta$ -プロピオン酸の合成

工程4で得られた化合物（2.8 g）をアセトン（50 ml）に懸濁させ、室温下、アクリル酸メチル（1.8 ml）、次いでトリトンB（0.6 ml）を滴下した。40分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣をメタノール（50 ml）に溶解させ、室温下、水（10 ml）に溶解させた水酸化ナトリウム（0.9 g）を滴下し、室温下70分攪拌させた。減圧下溶媒を留去した後、1規定塩酸でpH3とし、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサンで洗浄して濾取し、表題化合物（3.2 g；91%）を得た。

融点：169.0～171.9℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1693, 1489, 1483,  
1290, 1225, 1209, 874

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 12.39 (1H, s),  
8.08 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  
 $J=1.6\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H,  
d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$ ),  
7.12 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 4.58 (2H, t,  
 $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 2.71 (2H, t,  
 $J=6.8\text{ Hz}$ )

<工程6> 9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程5で得られた化合物 (2.9 g) を無水クロロホルム (100 ml) に懸濁させ、室温下、無水クロロホルム (100 ml) に溶解させたPPE (21.6 g) を加え、アルゴン雰囲気下1時間加熱還流した。放冷の後、水 (300 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (1.7 g; 63%) を得た。

融点: 174.9~178.8°C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1666, 1479, 1298,  
1223, 1201, 1032, 797

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.17 (1H, d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$ ),  $8.10$  (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ),  $7.95$  (1H, d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ),  $7.40$  (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8 \text{ Hz}$ ),  $7.36$  (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ),  $4.56$  (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ),  $3.88$  (3H, s),  $3.12$  (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ )

<工程7> 9-ブロモ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程6で得られた化合物(3.7g)をエタノール(210ml)に懸濁させ、室温下、ピリジン-3-アルデヒド(1.7ml)、水(20ml)に溶解させた水酸化ナトリウム(3.6g)を加え、室温下12時間撹拌した。減圧下溶媒を約半量留去した後に析出結晶を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物(4.2g; 90%)を得た。

実施例102 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-  
4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例101で得られた9-ブロモ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(700mg)を無水塩化メチレン(70ml)に懸濁させ、室温下三臭化ほう素塩化メチレン溶液(1M; 10ml)を滴下し、室温下12時間撹拌した。反応液を氷水(100ml)に注ぎ、この中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を発泡がなくなるまで加え、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物(450mg; 67%)を得た。

実施例 103 9-ブロモ-2-t-ブトキシカルボニルメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 102 で得た 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (200 mg) をジメチルスルホキシド (8 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (136 mg) を加え室温下 30 分撹拌させた後にプロモ酢酸 t-ブチルエステル (0.09 ml) を加え、室温下 2 時間撹拌した。反応液を氷水 (20 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物 (144 mg; 56%) を得た。

実施例 104 9-ブロモ-2-カルボキシメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 103 で得た 9-ブロモ-2-t-ブトキシカルボニルメチルオキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (57 mg) を酢酸 (0.5 ml)、48% HBr (0.5 ml) に溶解し、60℃にて 1 時間撹拌した。放冷の後、飽和炭酸水素ナトリウムで pH 7 とし、析出結晶を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物 (40 mg; 79%) を得た。

実施例 105 9-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-2-(3-ピリジルメチルオキシ)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 102 で得た 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(200 mg)をジメチルスルホキシド(8 ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(204 mg)を加え室温下30分攪拌させた後に3-ピコリルクロライド(0.09 ml)を加え、室温下12時間攪拌した。反応液を氷水(20 ml)に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物(177 mg; 72%)を得た。

実施例 107 9-ブロモ-2-(5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 106 で得た 2-(5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ)-9-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(200 mg)をメタノール(10 ml)に懸濁させ、水酸化ナトリウム85 mgを水0.8 mlにとかした溶液を加え、室温下10分攪拌した。析出結晶を濾取し、メタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物(170 mg, 92%)を得た。

実施例 108 9-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-2-(5-ピリミジルメチルオキシ)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 5-ピリミジンエタノールの合成

文献(Syn Commun, 24, 253(1994))記載の方法により用意されたピリミジン-5-カルボキシアルデヒド(400 mg)を無水メタノール(8 ml)に溶解

し、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム (210 mg) を少量ずつ加え、30分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (250 mg; 61%) を得た。

IRスペクトル (neat)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1651, 1570, 1443, 1408, 1036, 725

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 9.17 (1H, s), 8.77 (2H, s), 7.27 (1H, s), 4.79 (2H, s)

#### <工程2> 5-ピリミジルメチルクロライドの合成

工程1で得られた化合物 (270 mg) を無水塩化メチレン (10 ml) に懸濁させ、室温下塩化チオニル (10 ml) を加え、室温下2時間攪拌させた。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (310 mg; 99%) を得た。

IRスペクトル (neat)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1626, 1589, 1537, 1431, 1410, 1041, 687

NMRスペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 9.18 (1H, s), 8.91 (2H, s), 4.86 (2H, s)

#### <工程3> 9-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-2-(5-ピリミジルメチルオキシ)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例105に準じ9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン (250 mg) と工程2で得られた5-ピリミジルメチルクロライド (120 mg) から

表題化合物 (200 mg ; 65%) を得た。

実施例 109 9-ブロモ-2-(N-エチルカルバモイルメチルオキシ)-  
5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]  
カルバゾール-4-オンの合成

実施例 105 に準じ 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル  
メチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (300  
mg) と N-エチル-2-クロロアセトアミド (153 mg) から表題化合  
物 (230 mg ; 63%) を得た。

実施例 110 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カル  
バゾール-4-オンの合成

実施例 102 で得た 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジル  
メチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (400  
mg) をジメチルスルホキシド (40 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (540  
mg) を加え室温下 30 分攪拌させた後に 3-ブロモ-1-プロパノール  
(0.3 ml) を加え、室温下 12 時間攪拌した。反応液を氷水 (100 ml)  
に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を水、エタノール、エーテルで順  
次洗浄し、濾取することにより表題化合物 (177 mg ; 72%) を得た。

実施例 112 2-(3-アミノプロピルオキシ)-9-ブロモ-5-(3-ピ  
リジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾ  
ール-4-オンの合成

実施例 111 で得られた 9-ブロモ-2-(3-N-フタルイミドプロピルオ



キシ) - 5 - (3 - ピリジルメチル) - 4 H - ピリド [3, 2, 1 - j k] カルバゾール - 4 - オン (50 mg) をメタノール (0.8 ml) に懸濁させ、ヒドラジン・1水和物 (8.45 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 90 分加熱還流した。放冷後、水 (1 ml) を加え、減圧下溶媒を留去した後、水、酢酸エチルを加え抽出を行った。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (39 mg; 67%) を得た。

実施例 113 9 - ブロモ - 2 - メトキシ - 5 - メチル - 4 H - ピリド [3, 2, 1 - j k] カルバゾール - 4 - オンの合成

<工程 1> 2 - ブロモ - 6 - メトキシカルバゾール - N -  $\alpha$  - メチル -  $\beta$  - プロピオン酸の合成

実施例 101 <工程 4> で得た 2 - ブロモ - 6 - メトキシカルバゾール (4 g) を無水テトラヒドロフラン (32 ml) に溶解させ、メタクリル酸メチル (12.4 ml) 次いでトリトン B (1.12 ml) を加え、アルゴン雰囲気下 1 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、ここで得られた残渣をメタノール (40 ml) に懸濁させ、室温下、水 (13 ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (1 g) を滴下し 4 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去させた後、水、エーテルを加え、分液した。水層に 1 規定塩酸を加え、酸性とした後、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサンで洗浄して濾取し、表題化合物 (4.0 g; 95%) を得た。

NMRスペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 12.39 (1H, bs), 8.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.9, 2.4 Hz), 4.61~4.54 (1H, m), 4.38~4.31 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.02~2.95 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=7.0 Hz)

<工程2> 9-ブロモ-5,6-ジヒドロ-2-メトキシ-5-メチル-4H-  
-ピリド[3,2,1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程1で得られた化合物(4.0 g)を無水クロロホルム(130 ml)に懸濁させ、室温下、無水クロロホルム(130 ml)に溶解させたPPE(28.6 g)を加え、アルゴン雰囲気下1時間加熱還流した。放冷の後、水(200 ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、表題化合物(2.7 g; 71%)を得た。

融点: 201.1~204.4°C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1659, 1477, 1462, 1308, 1225, 1032, 866

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.94 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.41~7.36 (2H, m), 4.81 (1H,

dd,  $J=12.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.10 (1H, dd,  $J=12.0, 12.0\text{ Hz}$ ), 3.38 (3H, s), 3.32~3.25 (1H, m), 1.28 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ )

<工程3> 9-ブロモ-2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

工程2で得られた化合物 (2.7 g) を無水ジオキサン (150 ml) に溶解させ、室温下DDQ (2.67 g) を加えた後、アルゴン雰囲気下9時間加熱還流した。(途中、DDQ (2 g) を追加した。) 放冷の後、反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) に加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をエタノールで加熱洗浄し濾取することにより表題化合物 (1.7 g; 63%) を得た。

実施例114 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例113で得られた9-ブロモ-2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (1.6 g) を無水塩化メチレン (120 ml) に懸濁させ、室温下三臭化ほう素塩化メチレン溶液 (1M; 28 ml) を滴下し、室温下3時間攪拌した。反応液を氷水 (100 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (1.5 g; 98%) を得た。

実施例115 9-ブロモ-5-メチル-2-(3-ピリジルメチルオキシ)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 114 で得た 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (250 mg) をジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁させ、炭酸カリウム (315 mg) を加え室温下 30 分攪拌させた後に 3-ピコリルクロライド (137 mg) を加え、室温下 12 時間攪拌した。反応液を氷水 (100 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶を水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、濾取することにより表題化合物 (250 mg ; 78 %) を得た。

実施例 116 9-ブロモ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]  
カルバゾール-4-オンの合成

実施例 101 <工程 6> で得た 9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (1.0 g) を無水ジオキサン (40 ml) に溶解させ、室温下 DDQ (1.45 g) を加えた後、アルゴン雰囲気下 3 時間加熱還流した。放冷の後、反応液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml) に加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をエタノールで洗浄し濾取することにより表題化合物 (0.7 g ; 70 %) を得た。

実施例 117 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 116 で得た 9-ブロモ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (650 mg) を無水塩化メチレン (50 ml) に懸濁させ、室温下三臭化ほう素塩化メチレン溶液 (1 M ; 12 ml) を滴

下し、14時間加熱還流した。反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液(100 ml)に注ぎ、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物(380 mg; 61%)を得た。

実施例119 9-ブロモ-2-カルボキシメチルオキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例118で得た9-ブロモ-2-t-ブトキシカルボニルメチルオキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(120 mg)を酢酸(5 ml)、48% HBr(5 ml)に溶解し、室温にて12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、析出結晶を濾取、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物(96 mg; 92%)を得た。

実施例121 5-ベンジル-9-ブロモ-2-メトキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例101<工程6>で得られた9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(200 mg)をエタノール(12 ml)に懸濁させ、室温下、ベンズアルデヒド(103 mg)、水(1 ml)に溶解させた水酸化ナトリウム(190 mg)を加え、室温下12時間撹拌した。減圧下溶媒を約半量留去した後に析出結晶を濾取、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物(217 mg; 87%)を得た。

実施例122 5-ベンジル-9-ブロモ-2-ヒドロキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例121で得られた5-ベンジル-9-ブロモ-2-メトキシ-4H

ーピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾールー4-オン (137 mg) を酢酸 (7 ml)、48% HBr (7 ml) に溶解し、室温にて30時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出結晶を濾取、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (77 mg; 58%) を得た。

実施例 123 9-ブロモ-2-メトキシ-5-(5-メチル-3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾールー4-オンの合成

実施例 101 <工程 6> で得られた 9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾールー4-オン (300 mg) をエタノール (18 ml) に懸濁させ、室温下、文献 (J O C, 53, 3513 (1988)) 記載の方法により用意された 5-メチルニコチンアルデヒド (176 mg)、水 (1.5 ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (291 mg) を加え、室温下 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を約半量留去した後に析出結晶を濾取、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (312 mg; 79%) を得た。

実施例 124 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(5-メチル-3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾールー4-オンの合成

実施例 123 で得られた 9-ブロモ-2-メトキシ-5-(5-メチル-3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾールー4-オン (302 mg) を無水塩化メチレン (80 ml) に懸濁させ、室温下三臭化ほう素 (0.33 ml) を滴下し、室温下 3 時間攪拌した。反応液を氷水 (100

m l) に注ぎ、この中に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を発泡がなくなるまで加え、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (227 mg ; 78 %) を得た。

実施例 125 9-ブロモ-2-メトキシ-5-(5-ピリミジルメチル)-  
4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 101 <工程 6> で得られた 9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (300 mg) をエタノール (17 ml) に懸濁させ、室温下、文献 (Syn Commun, 24, 253(1994)) 記載の方法により用意されたピリミジン-5-カルボキシアルデヒド (157 mg)、水 (1.7 ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (291 mg) を加え、室温下 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を約半量留去した後析出結晶を濾取した。残渣をアルミナフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 4 % メタノール含有塩化メチレン) で精製することにより表題化合物 (300 mg ; 79 %) を得た。

実施例 126 9-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-(5-ピリミジルメチル)-  
4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 125 で得られた 9-ブロモ-2-メトキシ-5-(5-ピリミジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (260 mg) を無水塩化メチレン (16 ml) に懸濁させ、室温下三臭化ほう素 (3.7 ml) を滴下し、室温下 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、この中に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を発泡がなくなるまで加え、析出結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物

(250 mg; 99%)を得た。

実施例 145 5-ベンゾイル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-5-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

文献 (J O C, 24, 324(1959)) 記載の方法により用意された 5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (4 g) を無水テトラヒドロフラン (160 ml) に溶解し、アセトンドライアイス浴で冷却下、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン溶液; 15 ml) を滴下し、30分搅拌した。アセトンドライアイス浴で冷却下、無水テトラヒドロフラン (80 ml) に溶解させたベンズアルデヒド (2 ml) を徐々に滴下し、90分搅拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を適量加え、室温に昇温の後、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、表題化合物 (852 mg; 14%) を得た。

融点: 158.5 ~ 160.0 °C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 1678, 1448, 1221, 748, 710

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.41 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.59~7.22 (9H, m), 5.75 (1H,



d,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ ), 5.38 (1H, t,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ ), 4.62  
(1H, dd,  $J = 12.4, 8.6 \text{ Hz}$ ), 4.34 (1H, dd,  
 $J = 12.4, 6.4 \text{ Hz}$ ), 3.45 ~ 3.43 (1H, m)

<工程2> 5-ベンゾイル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール  
-4-オンの合成

実施例48 <工程3>に準じ、工程1で得られた化合物 (700mg) から表  
題化合物 (83mg; 11%) を得た。

実施例146 5-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4H-ピリド [3, 2, 1-  
jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例145で得た5-ベンゾイル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カル  
バゾール-4-オン (80mg) を無水テトラヒドロフラン (80ml) に溶解  
し、氷冷下、トリ-*t*-ブトキシ水素化リチウムアルミニウム (76mg) を加  
え30分撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を適量加え、室温に昇  
温の後、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の粗結晶をヘキサン、酢  
酸エチルより再沈殿することにより表題化合物 (35mg; 44%) を得た。

実施例147 5-アニリノ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール  
-4-オンの合成

<工程1> 5-アニリノ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-  
jk] カルバゾール-4-オンの合成

臭化銅 (II) (2.4g) を酢酸エチルに溶解させ、アルゴン雰囲気下加熱還  
流させ、クロロホルム (20ml) に溶解させた、文献 (JOC, 24, 324

(1959)) 記載の方法により用意された 5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (2 g) を滴下し、アルゴン雰囲気下 3 時間加熱還流した。放冷後、浮遊物を濾別した後に、濾液を水、酢酸エチルにて抽出をした。

酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣をアニリン中に加え、温浴にて 60 °C に加温し 30 分攪拌した。放冷の後、1 規定塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; ヘキサン : 塩化メチレン = 1 : 1) で精製し、表題化合物 (215 mg ; 14 %) を得た。

融点 : 149.7 ~ 152.0 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> : 3342, 1693, 1601, 1500, 1319, 744

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 8.44 (1H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 ~ 7.52 (1H, m), 7.38 ~ 7.27 (2H, m), 7.14 ~ 7.08 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.61 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.09 ~ 4.92 (2H, m), 4.44 ~ 4.30 (1H, m)

<工程 2> 5-アニリノ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 48 <工程 3> に準じ、工程 1 で得られた化合物 (100 mg) から表題化合物 (16 mg; 16%) を得た。

実施例 148 5-(N-メチルアニリノ)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-5-(N-メチルアニリノ)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 147 <工程 1> に準じ、5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (1 g) と N-メチルアニリン (1.06 ml) から表題化合物 (552 mg; 52%) を得た。

融点: 139.4~143.1°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1682, 1597, 1504, 1344, 1223, 748

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.45~8.42 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=7.6, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.61~7.26 (3H, m), 7.19 (2H, dd,  $J=8.6, 7.3\text{ Hz}$ ), 6.99~6.89 (2H, m), 6.73~6.64 (1H, m), 5.74 (1H, dd,  $J=12.5, 7.6\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, dd,  $J=11.9, 7.6\text{ Hz}$ ), 4.69~4.53 (1H, m), 3.00 (3H, s)

<工程 2> 5-(N-メチルアニリノ)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k]

カルバゾール-4-オンの合成

実施例 48 <工程 3>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (400 mg) から表題化合物 (26 mg; 7%) を得た。

実施例 149 5-フェノキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-5-フェノキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 147 <工程 1>に準じ、5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (2 g) とフェノール (0.72 g) から表題化合物 (183 mg; 8.7%) を得た。

融点: 163.9~165.0°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1678, 1599, 1498, 1246, 1223, 744

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.47 (1H, dd,  $J=7.6, 0.7$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.87~7.82 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63~7.50 (1H, m), 7.41~7.27 (4H, m), 7.11 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 5.78 (1H, dd,  $J=8.3, 5.6$  Hz), 5.04 (1H, dd,  $J=12.5, 5.6$  Hz), 4.71 (1H, dd,  $J=12.5, 8.3$  Hz)

<工程 2> 5-フェノキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール  
-4-オンの合成

実施例 48 <工程 3>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (100 mg) から表  
題化合物 (12 mg; 12%) を得た。

実施例 150 5-ブロモ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-  
4-オンの合成

臭化銅 (II) (2.4 g) を酢酸エチルに溶解させ、アルゴン雰囲気下加熱還  
流させ、クロロホルム (20 ml) に溶解させた、文献 (JOC, 24, 324  
(1959)) 記載の方法により用意された 5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3,  
2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (2 g) を滴下し、アルゴン雰囲気下 3  
時間加熱還流した。放冷後、浮遊物を濾別した後に、濾液を水、酢酸エチルにて  
抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣 (100 mg) より、実施例  
48 <工程 3>に準じ操作を行い、表題化合物 (18 mg; 18%) を得た。

実施例 151 5-(1-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリド [3, 2, 1-  
j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-5-(1-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリ  
ド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

文献 (JOC, 24, 324(1959)) 記載の方法により用意された 5, 6-ジヒドロ  
-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (800 mg) を  
無水テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、アセトンドライアイス浴で冷  
却下、n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液; 3 ml) を滴下し、30 分攪拌

した。アセトン—ドライアイス浴で冷却下、無水テトラヒドロフラン（15 ml）に溶解させたプロピオンアルデヒド（0.29 ml）を徐々に滴下し、90分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を適量加え、室温に昇温の後、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、表題化合物（450 mg；45%）をジアステレオマー混合物として得た。

融点：107.8℃（分解）

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3466, 2958, 1655, 1597, 1483, 1219, 756

NMRスペクトル（DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：8.39（1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ）, 8.23（1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ）, 7.84～7.65（2H, m）, 7.60～7.49（1H, m）, 7.38～7.21（2H, m）, 5.50～4.93（1H, m）, 4.72～4.50（2H, m）, 4.20～3.89（1H, m）, 3.29～2.99（1H, m）, 1.62～1.29（2H, m）, 0.99～0.79（3H, m）

<工程2> 5-（1-ヒドロキシプロピル）-4H-ピリド[3, 2, 1-j k]カルバゾール-4-オンの合成

実施例48 <工程3>に準じ、工程1で得られた化合物（250 mg）から表題化合物（20 mg；8%）を得た。

実施例 154 2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程1><工程2><工程3>の操作に従い、文献(工業化学雑誌 70 63(1967))記載の方法により用意された3-ブロモカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 127.7~129.6℃

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1479, 1460, 1392, 1140, 746

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.22 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.3, 7.3\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.28~7.19 (1H, m), 4.54 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 3.13 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ )

<工程2> 2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程4>に準じ、工程1で得られた化合物(2g)から表題化合物(1.64g; 61%)を得た。

実施例 161 2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]  
カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 1>に準じ、文献（工業化学雑誌，70，63(1967)）記載の方法  
により用意された 3-ブロモカルバゾールから 3-メトキシカルバゾールを合成  
し、実施例 48 <工程 1><工程 2>の操作に従って、表題化合物を得た。

融点：164.8～168.2℃

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1460, 1201,  
1092, 1032, 746

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.22 (1H, d,  
 $J=7.8$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.64 (1H,  
d,  $J=8.3$  Hz), 7.58～7.47 (1H, m), 7.34 (1H,  
d,  $J=2.4$  Hz), 7.33～7.23 (1H, m), 4.78 (1H,  
dd,  $J=11.8, 6.7$  Hz), 4.17～4.02 (1H, m),  
3.89 (3H, s), 3.33～3.31 (1H, m), 1.30 (3H,  
d,  $J=6.7$  Hz)

<工程 2> 2-メトキシ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カ  
ルバゾール-4-オンの合成

実施例 48 <工程 3>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (2 g) から表題化合  
物 (1.45 g; 73%) を得た。



実施例 171 2-クロロ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-  
4-オンの合成

<工程1> 6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールの合成

4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(25 g)を酢酸(120 ml)に懸濁させ、シクロヘキサノン(14.5 ml)を加え、2時間加熱還流した。0℃まで冷却し、析出結晶を濾取し、水、エタノールで洗浄した。粗生成物をメタノールより再結晶することにより表題化合物(12.4 g; 43%)を得た。

融点: 146.3~146.4℃

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3406, 2939, 1470, 1439, 1057, 800, 592

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.84 (1H, s), 7.33 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=8.5, 2.1$  Hz), 2.73~2.57 (4H, m), 1.84~1.76 (4H, m)

<工程2> 6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-N-  
 $\beta$ -プロピオン酸の合成

工程1で得られた化合物(10 g)をアセトン(50 ml)に懸濁させ、氷浴にて冷却した後に、アクリル酸メチル(8.8 ml)を加え、次いでトリトンB(2 ml)を滴下した。1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣をメタノール(20 ml)に懸濁させ、室温下、水(50 ml)に溶解させた水酸化ナトリウム(4.3 g)を滴下し、20分加熱還流した。減圧下溶媒を留去させた後、水、エーテルを加え、分液した。水層に4規定塩酸を加え、酸性

とした後、ここで生じた析出物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の粗結晶をヘキサン、エーテルで洗浄し、表題化合物（10.1 g；75%）を得た。

融点：158.1～159.1℃

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：2935, 1711, 1471, 1446, 1290, 957, 797

NMRスペクトル（DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：12.4（1H, s）, 7.43～7.37（2H, m）, 7.03（1H, dd,  $J=8.9, 2.0$  Hz）, 4.27（2H, t,  $J=5.4$  Hz）, 2.73（2H, t,  $J=5.4$  Hz）, 2.64～2.56（4H, m）, 1.86～1.75（4H, m）

<工程3> 2-クロロ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程2で得られた化合物（10g）を無水トルエン（200ml）に懸濁させ五酸化二リン（51g）を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。放冷の後、反応液を水に注ぎ、不溶物をセライトを用いて濾別した後に、濾液を酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより表題化合物（1.47g；16%）を得た。

融点：255.7～258.2℃

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：2929, 1614, 1595,

1 5 5 4, 1 4 8 9, 1 2 7 7, 1 2 0 7, 8 2 4

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8. 3 3 (1 H, d, J = 7. 8 H z), 7. 9 3 (1 H, d, J = 1. 7 H z), 7. 7 5 (1 H, d, J = 1. 7 H z), 6. 2 1 (1 H, d, J = 7. 8 H z), 2. 9 3 ~ 2. 8 0 (2 H, m), 2. 7 2 ~ 2. 6 1 (2 H, m), 1. 9 3 ~ 1. 8 0 (4 H, m)

<工程 4> 2-クロロ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

工程 3 で得られた化合物 (0. 8 g) を無水ジオキサン (2 0 m l) に溶解させ、室温下 D D Q (1. 4 8 g) を加えた後、アルゴン雰囲気下 6 時間加熱還流した。放冷後、反応液を 1 規定水酸化ナトリウムに加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより表題化合物 (3 2 0 m g ; 4 1 %) を得た。

実施例 1 7 2 2-クロロ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 2-クロロ-5, 6-ジヒドロ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 4 8 <工程 1> <工程 2> の操作に従って、文献 (Rec Trav Chim, 73, 197 (1954)) 記載の方法により用意された 3-クロロカルバゾールから表題化合物を得た。

融点：155.2～159.2℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2931, 1680, 1446,  
1136, 746

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.51 (1H, d,  
 $J=2.0$  Hz), 8.31～8.22 (1H, m), 7.73～7.64  
(2H, m), 7.58 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 7.31 (1H, t,  
 $J=7.1$  Hz), 4.85 (1H, dd,  $J=12.2, 6.6$  Hz),  
4.21～4.08 (1H, m), 3.42～3.26 (1H, m), 1.31  
(3H, d,  $J=6.9$  Hz)

<工程2> 2-クロロ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カル  
バゾール-4-オンの合成

実施例171 <工程4>の操作に従って、工程1で得られた化合物 (45  
mg) から表題化合物 (9 mg; 20%) を得た。

実施例173 2-シアノ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-  
4-オンの合成

<工程1> 6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-N- $\beta$   
-プロピオン酸の合成

実施例171 <工程1><工程2>の操作に従って、4-ブロモフェニルヒド  
ラジン塩酸塩、アクリル酸メチルより合成した。

融点：167.0℃ (分解)

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2935, 1711, 1470,  
1288, 1263, 793

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 12.38 (1H, bs), 7.51 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0$  Hz), 4.27 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.76~2.64 (2H, m), 2.62~2.51 (4H, m), 1.85~1.75 (4H, m)

<工程2> 2-ブロモ-5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程1で得られた化合物(170 g)を無水トルエン(3 l)に懸濁させ五酸化ニリン(750 g)を加え、アルゴン雰囲気下5時間加熱還流した。放冷の後、反応液を水に注ぎ、不溶物をセライトを用いて濾別した後に、濾液を酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 酢酸エチル)で精製することにより表題化合物(30 g; 19%)を得た。

融点: 153.3°C (分解)

IR スペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2929, 1676, 1489, 1417, 1367, 1186, 1126

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.84 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.31 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.81~2.57 (4H, m), 1.99~1.77 (4H, m)

<工程 3> 2-シアノ-5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-4H-  
ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

工程 2 で得られた化合物 (20 g) を無水ジメチルホルムアミド (30 ml) に懸濁させ、シアン化銅 (25 g) を加え、アルゴン雰囲気下、油浴にて 120 ~ 140 °C で加熱下、5 時間攪拌した。放冷後、反応液をエチレンジアミン水溶液 (400 ml) に加え、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物 (12 g; 73%) を得た。

融点: 222.5 °C (分解)

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2929, 2214, 1691, 1502, 887

NMR スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.17 (1H, s), 7.68 (1H, s), 4.38 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.06 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.83 ~ 2.62 (4H, m), 1.95 ~ 1.71 (4H, m)

<工程 4> 2-シアノ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-  
4-オンの合成

工程 3 で得られた化合物 (2 g) を無水ジオキサン (250 ml) に溶解させ、室温下 DDQ (6.53 g) を加えた後、アルゴン雰囲気下 12 時間加熱還流した。放冷後、反応液を 1 規定水酸化ナトリウムに加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；2%酢酸エチル含有塩化メチレン）で精製することにより表題化合物（1 g；51%）を得た。

#### 実施例 174 2-カルバモイル-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 173 で得られた 2-シアノ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（880 mg）をエチレングリコールモノエチルエーテル（88 ml）に懸濁させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（5.3 ml）を加えた後、アルゴン雰囲気下 4 時間加熱還流した。放冷後、反応液を 2 規定水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製することにより表題化合物（180 mg；20%）を得た。

#### 実施例 175 2-カルボキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例 174 で得られた 2-カルバモイル-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン（350 mg）を濃硝酸（13 ml）に懸濁し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム（1.84 g）を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取し、メタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物（300 mg；85%）を得た。

実施例 176 2-メトキシカルボニル-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 175 で得られた 2-カルボキシー-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (500 mg) をテトラヒドロフラン (100 ml) に懸濁させ、メタノール (数滴) を加えた後、室温下、トリメチルシリルジアゾメタン (2 M ヘキサン溶液; 1 ml) を滴下し、90 分撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物 (250 mg; 48%) を得た。

実施例 177 2-ヒドロキシメチル-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 176 で得られた 2-メトキシカルボニル-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (300 mg) を無水塩化メチレン (100 ml) に懸濁させ、アセトンドライアイス浴で冷却下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 M 塩化メチレン溶液; 4.3 ml) を滴下し、室温下 1 時間撹拌した。反応液にメタノール、水を加えて、生じた浮遊物を濾別し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物 (70 mg; 26%) を得た。

実施例 178 2-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 2-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロカルバゾール-4-オンの合成



実施例 1 <工程 4>に準じ、実施例 173 <工程 2>で得られた 2-ブロモ-5, 6, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (5 g) とピリジン-3-アルデヒド (5 g) から表題化合物 (5.52 g; 86%) を得た。

融点: 326.0°C (分解)

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2941, 1612, 1589, 1572, 1493, 1294

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.58 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.47 (1H, dd,  $J=4.9, 1.5$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.75~7.66 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.22 (1H, dd,  $J=8.3, 4.9$  Hz), 3.92 (2H, s), 2.82~2.68 (4H, m), 2.05~1.89 (4H, m)

<工程 2> 2-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 171 <工程 4>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (3 g) から表題化合物 (12 mg; 1%) を得た。

実施例 179 2-アミノ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 178 で得られた 2-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (555 mg)、銅 (20 mg)、ヨウ化銅 (10 mg) を耐圧マイクロボンベ中でアンモニア水 (28%;

30 ml) に懸濁させ、油浴中にて 180～190℃ に加温し、8 時間攪拌した。放冷により常圧に戻した後、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製後、粗精製物をエタノールで再結晶することにより表題化合物（120 mg；26%）を得た。

実施例 184 10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 10-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2> <工程 3> の操作に従い、文献（工業化学雑誌，70，63(1967)）記載の方法により用意された 3-ブロモカルバゾールから表題化合物を得た。

融点：134.3（分解）

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1626, 1597, 1487, 1219, 797, 746

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.55～8.41 (2H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=7.8, 1.0$  Hz), 7.73～7.62 (2H, m), 7.33 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.60 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.14 (2H, t,  $J=7.1$  Hz)

<工程 2> 10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4>の操作に従い、工程 1 で得られた化合物 (4 g) から表題化合物 (4.65 g; 90%) を得た。

実施例 190 10-クロロ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]

カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 10-クロロ-5, 6-ジヒドロ-5-メチル-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 48 <工程 1><工程 2>の操作に従って、文献 (Rec Trav Chim, 73, 197(1954)) 記載の方法により用意された 3-クロロカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 146.2 ~ 151.7 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1682, 1597, 1485, 1335, 1228, 1215, 746

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.45 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1$  Hz), 7.33 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.84 (1H, dd,  $J=12.2, 6.7$  Hz), 4.22 ~ 4.08 (1H, m), 3.46 ~ 3.24 (1H, m), 1.30 (3H, d,  $J=6.7$  Hz)

<工程 2> 10-クロロ-5-メチル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カ

ルバゾール-4-オンの合成

実施例 48 <工程 3>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (1.5 g) から表題

化合物 (1 g ; 67%) を得た。

実施例 193 10-クロロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール  
-4-オンの合成

<工程 1> 10-クロロ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2> <工程 3> の操作に従って、文献 (Rec Trav Chim, 73, 197 (1954)) 記載の方法により用意された 3-クロロカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 144.3 ~ 147.9 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1682, 1489, 1346, 1333, 1219, 798

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.52 ~ 8.38 (2H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=7.8, 1.0$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.33 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.61 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.14 (2H, t,  $J=7.1$  Hz)

<工程 2> 10-クロロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 58 に準じ、工程 1 で得られた化合物 (3 g) から表題化合物 (1 g ; 34.0%) を得た。

実施例 194 10-アセチル-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 10-アセチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-j

k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2><工程 3>の操作に従って、文献 (Rec Trav Chim, 66, 533 (1947)) 記載の方法により用意された 3-アセチルカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 192.1~196.2°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1678, 1657, 1485, 1213, 804

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.96 (1H, s), 8.55 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43~7.34 (1H, m), 4.67 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.16 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.70 (3H, s)

<工程 2> 10-アセチル-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4>に準じて、工程 1 で得られた化合物 (1 g) から表題化合物 (580 mg; 43%) を得た。

実施例 195 10-カルボキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

水酸化ナトリウム (300 mg) を水 (15 ml) に溶解させ、氷浴にて冷却下、臭素 (0.1 ml) を滴下しジオキサン (14 ml) で希釈した。実施例 194 で得られた 10-アセチル-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (190 mg) をジオキサン (30 ml) に溶解し、氷冷下、先に調製した溶液を滴下した。5分攪拌の後、水 (10 ml) に溶解させた亜硫酸ナトリウム (70 mg) を加え、エーテルにて分液した。水層に 1 規定塩酸を加え pH 7 とした後、析出結晶を濾取し、メタノール、アセトンで順次洗浄し、表題化合物 (67 mg; 35%) を得た。

実施例 198 5-ベンジル-10-(4-モルホリノアセチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 196 で得られた 10-アセチル-5-ベンジル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (100 mg) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させフェニルトリメチルアンモニウムトリブロマイド (170 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 3 時間加熱還流した。放冷の後、水、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣をエタノール (10 ml) に懸濁させ、モルホリン (30  $\mu$ l), 炭酸水素ナトリウム (30 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 1 時間加熱還流した。放冷の後、水、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン: メタノール = 20 : 1) で精製し、表題化合物 (12 mg; 9.6%) を得た。

実施例 199 5-ベンジル-10-(1-ヒドロキシエチル)-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 196 で得られた 10-アセチル-5-ベンジル-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オン (150 mg) をメタノール (15 ml) に懸濁させ、1 規定水酸化ナトリウム (1 滴) を加え、氷浴にて冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (161 mg) を徐々に加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを少量加え、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の粗結晶をエーテル、ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物 (126 mg; 83%) を得た。

実施例 203 1-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド  
[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-1-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2> <工程 3> の操作に従い、文献 (J Heterocyclic Chem, 25, 907(1988)) 記載の方法により用意された 4-メトキシカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 133.5 ~ 136.7 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1601, 1363, 1259, 746

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.14 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.65 (1H,

d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.52 ~ 7.46 (1H, m), 7.28 (1H, t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 4.55 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 4.12 (3H, s), 3.07 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ )

<工程2> 1-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例1 <工程4>の操作に従い、工程1で得られた化合物 (1g) から表題化合物 (1.2g; 89%) を得た。

実施例210 3-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 5, 6-ジヒドロ-3-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例101 <工程4> 実施例1 <工程2> <工程3>の操作に従って、市販の2-ヒドロキシカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 148.9 ~ 150.7 °C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 1674, 1601, 1585, 1250, 1174, 1122, 1099, 754

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta \text{ ppm}$ : 8.30 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.0 \text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 7.50 ~ 7.39 (1H, m), 7.24 (1H, td,  $J = 7.9, 1.0 \text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 3.91 (3H,



s), 3.00 (2H, t,  $J=7.1$  Hz)

<工程2> 3-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、工程1で得られた化合物 (1.5 g) から表題化合物 (1.61 g; 79%) を得た。

実施例2 16 8-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 5, 6-ジヒドロ-8-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例1 <工程2><工程3>に準じ、文献 (JCS Perkin I, 235(1988)) 記載の方法により用意された1-メトキシカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 177.5~180.3°C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1682, 1576, 1441, 1292, 1257, 770

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.37 (1H, dd,  $J=7.6, 1.0$  Hz), 7.87~7.76 (2H, m), 7.30 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.23 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J=7.9, 1.0$  Hz), 4.85 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.13 (2H, d,  $J=7.0$  Hz)

<工程2> 8-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (1.5 g) から表題化合物 (1.54 g; 76%) を得た。

実施例 224 9-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-9-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk]

カルバゾール-4-オンの合成

実施例 101 <工程 4>実施例 1 <工程 2><工程 3>の操作に従って、市販の 2-ヒドロキシカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 115.4~117.5°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1630, 1475, 1356, 1223, 1082, 743

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.27 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.28~7.22 (2H, m), 6.89 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J=7.0$  Hz)

<工程 2> 9-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3,

2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (1.52 g) から表題化合物 (1.52 g; 74%) を得た。

実施例 232 11-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 5, 6-ジヒドロ-1,1-メトキシ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2><工程 3>に準じ、文献 (J Heterocyclic Chem, 25, 907 (1988)) 記載の方法により用意された 4-メトキシカルバゾールから表題化合物を得た。

融点: 177.8~180.7°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1489, 1458, 1346, 1273, 746

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.31 (1H, dd,  $J=6.6, 1.0$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=7.6, 1.0$  Hz), 7.55~7.46 (1H, m), 7.34~7.23 (2H, m), 6.87 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.57 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.05 (3H, s), 3.13 (2H, t,  $J=7.1$  Hz)

<工程 2> 1,1-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4>に準じ、工程 1 で得られた化合物 (220 mg) から表題化合物 (230 mg; 78%) を得た。

実施例 235 1,0-フルオロ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールの合成

実施例 171 <工程 1>に準じ、市販の 4-フルオロフェニルヒドラジン (130 g) から表題化合物 (126 g; 83%) を得た。

融点：107.6℃（分解）

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3408, 2931, 1583,  
1483, 1446, 795

NMRスペクトル（ $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  ppm：7.66（1H, bs）,  
7.17（1H, dd,  $J=8.9, 4.3\text{ Hz}$ ）, 7.09（1H, dd,  
 $J=9.6, 2.6\text{ Hz}$ ）, 6.88～6.80（1H, m）, 2.74～  
2.64（4H, m）, 1.96～1.82（4H, m）

#### <工程2> 3-フルオロカルバゾールの合成

工程1で得られた化合物（1g）をキシレン（6ml）に溶解させ、クロラニル（1.3g）を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。放冷後、反応液をデカントし不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）で精製することにより表題化合物（232mg；24%）を得た。

融点：203.2℃（分解）

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3419, 1585, 1497,  
1169, 746

NMRスペクトル（ $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  ppm：11.29（1H, bs）,  
8.13（1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ）, 7.95（1H, dd,  $J=9.5,$   
 $2.7\text{ Hz}$ ）, 7.53～7.37（3H, m）, 7.30～7.11（2H,  
m）

#### <工程3> 3-ブロモ-6-フルオロカルバゾールの合成

工程2で得られた化合物（13.5g）をジメチルホルムアミド（200

m l) に溶解させ、氷冷下、ジメチルホルムアミド (136 ml) に溶解させた N-ブロモスクシンイミド (14.2 g) を滴下し、15分攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) で精製することにより表題化合物 (16.8 g; 87%) を得た。

融点: 158.0°C (分解)

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 1489, 1443, 1161, 810, 571

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 11.48 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J=9.5$ , 2.7 Hz), 7.55~7.45 (3H, m), 7.32~7.24 (1H, m)

<工程4> 5,6-ジヒドロ-10-フルオロ-2-メトキシ-4H-ピリド

[3,2,1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例1 <工程1> <工程2> <工程3> に準じ、工程3で得られた化合物から表題化合物を得た。

融点: 166.8~169.4°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1672, 1483, 1290, 1190, 1124, 854, 783

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.09 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.66 (1H,

dd,  $J = 8.8, 4.4 \text{ Hz}$ ),  $7.42 \sim 7.35$  (2H, m),  $4.54$   
(2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ),  $3.88$  (3H, s),  $3.13$  (2H, t,  
 $J = 7.1 \text{ Hz}$ )

<工程5> 10-フルオロ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-

4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程4で得られた化合物(2g)から表題化合物  
(2.28g; 86%)を得た。

実施例238 2-ブチリルオキシ-10-フルオロ-5-(3-ピリジルメチ  
ル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン  
の合成

実施例236で得られた10-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(3-ピリジ  
ルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン  
(150mg)をピリジン(12ml)に懸濁させ、氷冷下、n-ブチリルクロ  
ライド( $74 \mu\text{l}$ )を滴下した。50分攪拌の後、減圧下溶媒を留去した。残渣  
をエーテルで洗浄し、表題化合物(126mg; 70%)を得た。

実施例243 10-クロロ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-  
4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 3-メトキシカルバゾールの合成

実施例1<工程1>に準じ、文献(工業化学雑誌, 70, 63(1967))記載の方法  
により用意された3-ブロモカルバゾール(116g)から表題化合物(76g  
; 82%)を得た。

融点:  $153.2 \sim 154.3^\circ\text{C}$

I R スペクトル (K B r 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3 4 0 6, 1 4 9 7, 1 4 6 0, 1 1 7 1, 1 0 3 4, 8 2 0, 7 4 8

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1 1. 0 3 (1 H, s), 8. 0 9 (1 H, d,  $J=7. 8$  Hz), 7. 6 7 (1 H, d,  $J=2. 3$  Hz), 7. 4 5~7. 3 1 (3 H, m), 7. 1 3~7. 0 8 (1 H, m), 7. 0 2 (1 H, dd,  $J=8. 8, 2. 3$  Hz), 3. 8 4 (3 H, s)

<工程 2> 3-クロロ-6-メトキシカルバゾールの合成

実施例 2 3 5 <工程 3> に準じ、工程 1 で得られた化合物 (3 3 g) と N-クロロスクシンイミド (2 3. 5 g) から表題化合物 (6. 4 g; 1 7 %) を得た。

融点: 1 5 2. 7~1 5 4. 9 °C

I R スペクトル (K B r 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3 4 1 5, 1 4 9 1, 1 4 6 2, 1 2 2 3, 1 2 0 5, 1 1 6 9, 8 1 4

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1 1. 2 1 (1 H, s), 8. 2 1 (1 H, d,  $J=2. 0$  Hz), 7. 7 5 (1 H, d,  $J=2. 4$  Hz), 7. 4 7~7. 3 2 (3 H, m), 7. 0 5 (1 H, dd,  $J=8. 8, 2. 4$  Hz), 3. 8 4 (3 H, s)

<工程 3> 10-クロロ-5, 6-ジヒドロ-2-メトキシ-4H-ピリド

[3, 2, 1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2> <工程 3> に準じ、工程 2 で得られた化合物から表題化合物を得た。

融点: 1 6 2. 2~1 6 8. 2 °C

I R スペクトル (K B r 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1 6 7 2, 1 4 9 5, 1 4 7 9, 1 2 8 8, 1 2 0 0, 7 9 8

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8. 3 6 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 8. 1 4 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 7. 6 8 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 5 4 (1 H, dd,  $J=8.6, 2.3$  Hz), 7. 3 7 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 4. 5 5 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3. 8 8 (3 H, s), 3. 1 3 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz)

<工程 4> 10-クロロ-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4> に準じ、工程 3 で得られた化合物 (9 5 0 mg) から表題化合物 (8 5 0 mg; 6 9 %) を得た。

実施例 2 4 8 10-エチル-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-  
4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 4-アセチル-4'-メトキシジフェニルアミンの合成

p-アミノアセトフェノン (1 g)、4-ヨードアニソール (3. 4 6 g)、炭酸カリウム (2. 0 4 g)、銅 (2 5 mg) をジブチルエーテル (1 1 m l) に加え、アルゴン雰囲気下 8 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別した後に、減圧下濾液を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル= 3 : 1) で精製することにより表題化合物 (3 6 8 mg; 2 1 %) を得た。

融点: 1 1 6. 5 ~ 1 2 0. 9 °C

I R スペクトル (K B r 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3 3 0 7, 1 6 4 9, 1 5 8 7,



1 5 0 8, 1 2 7 9, 1 2 4 4, 8 3 3

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8. 5 8 (1 H, s),  
7. 7 7 (2 H, d,  $J=8. 8$  Hz), 7. 1 3 (2 H, d,  $J=8. 8$   
Hz), 6. 9 4 (2 H, d,  $J=8. 8$  Hz), 6. 8 8 (2 H, d,  
 $J=8. 8$  Hz), 3. 7 5 (3 H, s), 2. 4 3 (3 H, s)

### <工程2> 3-アセチル-6-メトキシカルバゾールの合成

工程1で得られた化合物 (1 0 0 mg) を酢酸 (5 ml) に溶解させ、パラジウムジアセテート (1 8 6 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 1 0 分加熱還流した。放冷後不溶物を濾別し、水、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製することにより表題化合物 (3 4 mg; 3 4 %) を得た。

融点: 2 0 3. 6 ~ 2 0 7. 7 °C

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1 6 5 9, 1 6 3 0, 1 4 9 5,  
1 2 6 9, 1 2 1 9, 1 0 2 8

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1 1. 5 2 (1 H, s),  
8. 8 6 (1 H, d,  $J=1. 5$  Hz), 7. 9 9 (1 H, dd,  $J=8. 6$ ,  
1. 5 Hz), 7. 8 7 (1 H, d,  $J=2. 4$  Hz), 7. 5 0 (1 H, d,  
 $J=8. 6$  Hz), 7. 4 4 (1 H, d,  $J=8. 7$  Hz), 7. 0 7 (1 H,  
dd,  $J=8. 7$ , 2. 4 Hz), 3. 8 7 (3 H, s), 2. 6 7 (3 H,  
s)

## &lt;工程 3&gt; 3-エチル-6-メトキシカルバゾールの合成

工程 2 で得られた化合物 (6.24 g) を酢酸 (460 ml) に懸濁させ、10%パラジウム炭素 (4.6 g)、酢酸ナトリウム (10.3 g) を加え水素雰囲気下、90分加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、濾液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュコラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 7:1) で精製することにより表題化合物 (6.24 g; 66%) を得た。

融点: 87.5~91.2°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3404, 2958, 1497, 1468, 1209, 1149, 1032

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.88 (1H, bs), 7.92~7.88 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J=2.5$  Hz); 7.38~7.33 (2H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=8.5, 1.5$  Hz), 6.98 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5$  Hz), 3.83 (3H, s), 2.75 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 1.27 (3H, t,  $J=7.5$  Hz)

## &lt;工程 4&gt; 5,6-ジヒドロ-10-エチル-2-メトキシ-4H-ピリド

## [3,2,1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2> <工程 3> に準じ、工程 3 により得られた化合物から表題化合物を得た。

融点: 109.3~110.3°C

I R スペクトル (K B r 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2 9 6 4, 1 6 7 6, 1 5 0 0,  
1 4 8 5, 1 3 0 0, 1 2 2 7, 1 0 8 2

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8. 0 5 ~ 8. 0 3  
(2 H, m), 7. 5 4 (1 H, d,  $J = 8. 3$  Hz), 7. 3 8 (1 H,  
d d,  $J = 8. 3, 1. 7$  Hz), 7. 3 0 (1 H, d,  $J = 2. 2$  Hz),  
4. 5 0 (2 H, t,  $J = 7. 1$  Hz), 3. 8 8 (3 H, s), 3. 1 1  
(2 H, t,  $J = 7. 1$  Hz), 2. 7 8 (2 H, q,  $J = 7. 6$  Hz),  
1. 2 8 (3 H, t,  $J = 7. 6$  Hz)

<工程 5> 10-エチル-2-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H  
-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4> に準じ、工程 4 で得られた化合物 (4 0 0 mg) から表題  
化合物 (5 0 7 mg; 9 6 %) を得た。

実施例 2 5 3 2-ヒドロキシ-10-メトキシ-5-(3-ピリジルメチル)  
4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの  
の合成

実施例 2 5 2 で得られた 2-ベンジルオキシ-10-メトキシ-5-(3-ピ  
リジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-  
オン (4 7 0 mg) を酢酸に溶解し、酢酸ナトリウム (2 5 9 mg), パラジウ  
ム炭素 (1 1 6 mg) を加え、水素雰囲気下 3 時間加熱還流した。反応液を濾過  
し、濾液を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を発泡がなくなる  
まで加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製することにより表題化合物（257mg；62%）を得た。

実施例257 2, 10-ジメトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 5, 6-ジヒドロ-2, 10-ジメトキシ-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例1<工程1><工程2><工程3>に準じ、市販の3, 6-ジブromoカルバゾールから表題化合物を得た。

融点：136.7～140.4℃

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1485, 1458, 1215, 1130, 1076, 771

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 4.48 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.11 (2H, t,  $J=7.1$  Hz)

<工程2> 2, 10-ジメトキシ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程1で得られた化合物(1g)から表題化合物(1g；77%)を得た。

実施例 264 2, 10-ジクロロ-4H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバ  
ゾール-4-オンの合成

<工程 1> N-(4-クロロフェニル)- $\beta$ -アラニンの合成

p-クロロアニリン (200 g) を水 (100 ml) に懸濁させ、アクリル酸 (54.1 ml) を加え、窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。放冷後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (500 ml) を加え、エーテルにて抽出した。水層を 1 規定塩酸で pH 3 とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。精製することなしに表題化合物 (137.3 g; 87%) を得た。

融点: 119.0 ~ 121.0 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1707, 1599, 1508, 1435, 1329, 1219, 816

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.08 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.56 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 5.83 (1H, bs), 3.21 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.50 ~ 2.45 (2H, m)

<工程 2> 6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノンの合成

工程 1 で得られた化合物 (137 g) をポリリン酸 (2147 g) 中に加え、油浴にて 120 °C ~ 130 °C で加熱下 1 時間攪拌した。反応液を氷水 (4 l) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製することにより

表題化合物 (83.5 g ; 66%) を得た。

融点 : 124.8 ~ 129.8 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3348, 1648, 1613, 1512, 1398, 1294, 1167, 814

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 7.49 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J=9.6, 2.6$  Hz), 7.02 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 3.46 ~ 3.41 (2H, m), 2.56 ~ 2.54 (2H, m)

<工程3> 6-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-4  
(1H)-キノリノンの合成

工程2で得られた化合物 (9.02 g)、1-クロロ-4-ヨードベンゼン (23.7 g)、酸化銅 (II) (1.04 g)、炭酸カリウム (6.87 g) を混合し、アルゴン雰囲気下油浴にて180 ~ 190 °Cで加熱下6時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、エーテルにて抽出した。不溶物を濾別し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; ヘキサン : 塩化メチレン = 1 : 2) で精製することにより表題化合物 (5.3 g ; 36%) を得た。

融点 : 142.8 ~ 149.5 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 1677, 1490, 1475, 1209, 1166, 825

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 7.82 (1H, d,

$J = 8.6 \text{ Hz}$ ),  $7.67$  (2 H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.41 \sim 7.39$  (1 H, m),  $7.37 \sim 7.36$  (1 H, m),  $7.33$  (1 H, dd,  $J = 9.1, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $6.62$  (1 H, d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ),  $3.90$  (2 H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ),  $2.80$  (2 H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ )

<工程4> 6-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-4-(1H)-キノリノンの合成

工程3で得られた化合物(1 g)をエチレングリコール(10 ml)に溶解し、5%パラジウム炭素(200 mg)を加え、アルゴン雰囲気下30分加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより表題化合物(120 mg; 12%)を得た。

融点:  $236.3 \sim 237.5^\circ\text{C}$

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 1632, 1587, 1493, 1471, 1293, 825

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta \text{ ppm}$ : 8.14 (1 H, d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ ), 8.02 (1 H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.75 ~ 7.72 (2 H, m), 7.67 ~ 7.63 (3 H, m), 7.05 (1 H, d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ), 6.22 (1 H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ )

<工程5> 2,10-ジクロロ-4H-ピリド[3,2,1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程4で得られた6-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-4-(1H)-キノ

ノリノン (2 g) を酢酸 (150 ml) に溶解し、三フッ化ホウ素酢酸錯体 (44 ml)、パラジウムジアセテート (6.28 g) を加え、アルゴン雰囲気下1時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、水、酢酸エチルにて抽出をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製することにより表題化合物 (40 mg; 2%) を得た。

実施例 265 5-ベンジル-2, 10-ジクロロ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

<工程 1> 3, 6-ジクロロカルバゾールの合成

実施例 243 <工程 2> に準じ、市販のカルバゾール (50 g) から表題化合物 (29 g; 41%) を得た。

融点: 206.5 ~ 208.6 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3406, 1477, 1464, 1286, 1078, 810, 571

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 11.59 (1H, s), 8.30 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J=8.7, 2.0$  Hz)

<工程 2> 2, 10-ジクロロ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 2> <工程 3> の操作に従って、工程 1 で得られた化合物から表題化合物を得た。



融点：248.5～252.1℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1683, 1495, 1470,  
1323, 1213, 791

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.59 (1H, d,  
 $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.77～  
7.73 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$ ),  
4.62 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.16 (2H, t,  $J=7.0$   
Hz)

<工程3> 5-ベンジル-2, 10-ジクロロ-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例90に準じ、工程2で得られた化合物 (500mg) から表題化合物 (508mg; 81%) を得た。

実施例271 5-(4-アミノベンジル)-2, 10-ジクロロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例270で得られた化合物 (1.5g) をテトラヒドロフラン (500ml)、水 (200ml) の混合溶媒に懸濁させ、臭化水素酸 (48%; 200ml) を加え、アルゴン雰囲気下39時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を約半量留去した後、1規定水酸化ナトリウムを加え、pH7とし析出結晶を濾取し、メタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物 (860mg; 74%) を得た。

実施例 272 2-クロロ-10-ニトロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 3-クロロカルバゾール-N-β-プロピオニトリルの合成

文献(Rec Trav Chim, 73, 197(1954))記載の方法により用意された3-クロロカルバゾール(3 g)をアクリロニトリル(7.06 ml)に懸濁させ、氷冷下、トリトンB(0.1 ml)を滴下した。15分攪拌の後、適量のメタノールを加え、析出結晶を濾取することにより表題化合物(3.7 g; 98%)を得た。

融点: 164.7~166.3°C

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1473, 1456, 1275, 1200, 806, 744

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.29(1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.22(1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.79~7.73(2H, m), 7.51~7.50(2H, m), 7.28~7.22(1H, m), 4.76(2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.04(2H, t,  $J=6.6$  Hz)

<工程2> 3-クロロ-6-ニトロカルバゾール-N-β-プロピオニトリルの合成

工程1で得られた化合物(3.5 g)をニトロベンゼン(31 ml)に溶解し、室温下、発煙硝酸(1.25 ml)を加え1時間攪拌した。結晶を濾取し、メタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物(2.67 g; 65%)を得た。

融点：326.2℃（分解）

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：1510, 1479, 1336,  
1321, 1296, 1097

NMRスペクトル（DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：9.30（1H, d,  
 $J=2.3\text{ Hz}$ ）, 8.61（1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ）, 8.40（1H,  
d,  $J=9.1, 2.3\text{ Hz}$ ）, 7.98（1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ）,  
7.91（1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.63（1H, d,  $J=8.8,$   
 $2.0\text{ Hz}$ ）, 4.87（2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ）, 3.10（2H, t,  
 $J=6.6\text{ Hz}$ ）

### <工程3> 3-クロロ-6-ニトロカルバゾール-N- $\beta$ -プロピオン酸の合 成

工程2で得られた化合物（3g）をエタノール（40ml）に懸濁させ、2規定水酸化ナトリウム（40ml）を加え、アルゴン雰囲気下9時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去させた後、水、エーテルを加え、分液した。水層に4規定塩酸を加え酸性とした後、ここで生じた析出物を濾取し、メタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物（2.1g；66%）を得た。

融点：325.8℃（分解）

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：1713, 1508, 1477,  
1338, 1323, 1298, 814

NMRスペクトル（DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：12.42（1H, bs）,  
9.27（1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ）, 8.58（1H, d,  $J=2.0$

H z), 8.37 (1H, dd,  $J=9.2, 2.3$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 4.72 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J=6.6$  Hz)

<工程4> 2-クロロ-5,6-ジヒドロ-10-ニトロ-4H-ピリド

[3,2,1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程3で得られた化合物(200mg)を無水塩化メチレン(2.5ml)に懸濁させ、氷冷下、塩化チオニル(0.1ml)、無水ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流し、放冷後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣を無水塩化メチレン(2ml)に懸濁させ、ドライアイス-アセトン浴下で冷却させ、塩化アルミニウム(167mg)を加え、室温まで昇温させた。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;3%メタノール含有塩化メチレン)で精製することにより表題化合物(94mg;50%)を得た。

融点: 360.0°C (分解)

IRスペクトル(KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1686, 1603, 1510, 1329, 1302, 750

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.82 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.46 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=9.0$  Hz),

7. 8 0 (1 H, d,  $J = 1.7$  Hz), 4. 7 3 (2 H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3. 2 0 (2 H, t,  $J = 7.1$  Hz)

<工程 5> 2-クロロ-10-ニトロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程 4>に準じ、工程 4 で得られた化合物 (3 g) より表題化合物  
(2. 3 g ; 59%) を得た。

実施例 2 7 3 10-アミノ-2-クロロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 2 7 2 で得られた 2-クロロ-10-ニトロ-5-(3-ピリジ  
ルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン  
(1. 86 g) を濃硫酸 (11 ml) に溶解させ、銅 (995 mg) を加え、湯  
浴下 50℃ に加熱し、30 分攪拌した。放冷後、反応液を氷水に注ぎ、次いで 1  
規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 とし、析出結晶を濾取し、水、エーテル  
で順次洗浄することにより表題化合物 (1. 37 g ; 80%) を得た。

実施例 2 7 4 2-クロロ-10-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-  
4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 2 7 3 で得られた 10-アミノ-2-クロロ-5-(3-ピリジルメチ  
ル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オン (300  
mg) を濃硫酸 (14. 6 ml)、水 (20 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷冷  
下、水 (1 ml) に溶解させた亜硝酸ナトリウム (63 mg) を滴下した。濃硫  
酸 (20 ml)、水 (15 ml) の混合溶媒をアルゴン雰囲気下加熱還流し、先  
に調製した溶液を滴下後、5 分攪拌した。放冷後、1 規定水酸化ナトリウム水溶

液でpH 9とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物（213mg；71%）を得た。

実施例276 10-ブロモ-2-メチル-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

<工程1> 6-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールの合成

実施例171<工程1>に準じ、p-トリルヒドラジン塩酸塩（25g）から表題化合物（27g；93%）を得た。

融点：147.3～150.6℃

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3396, 2929, 1589,  
1439, 1315, 797, 596

NMRスペクトル（DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：10.45（1H, s）,  
7.12（1H, s）, 7.11（1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ）, 6.78  
（1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ）, 2.69～2.65（2H, m）,  
2.60～2.50（2H, m）, 2.34（3H, s）, 1.81～1.78  
（4H, m）

<工程2> 3-メチルカルバゾールの合成

工程1で得られた化合物（20g）をキシレン（500ml）に溶解させ、10%パラジウム炭素（6g）を加えて、アルゴン雰囲気下5時間加熱還流した。反応液を熱時濾過し、濾液を減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝20：

1) で精製することにより表題化合物 (7.5 g ; 38%) を得た。

融点: 206.2 ~ 209.5 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 1462, 1242, 806, 748, 729, 573

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 11.09 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.89 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38 ~ 7.32 (2H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 7.11 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.46 (3H, s)

#### <工程3> 3-ブロモ-6-メチルカルバゾールの合成

実施例 235 <工程3> に準じ、工程2 で得られた化合物 (2 g) から表題化合物 (1.85 g ; 64%) を得た。

融点: 211.7 ~ 212.6 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3394, 1491, 1444, 1296, 1240, 812, 569

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 11.29 (1H, bs), 8.29 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.54 ~ 7.35 (3H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=8.3, 1.2$  Hz), 2.45 (3H, s)

#### <工程4> 10-ブロモ-5,6-ジヒドロ-2-メチル-4H-ピリド

#### [3,2,1-jk] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 1 <工程2> <工程3> に準じ、工程3 で得られた化合物から表題化合

物を得た。

融点：201.7～204.4℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1597, 1498, 1477, 1281, 1221, 791

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.17 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.98 (1H, s), 7.77～7.76 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.5, 1.6$  Hz), 7.26 (1H, s), 4.46 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.15 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.55 (3H, s)

<工程5> 10-ブロモ-2-メチル-5-(3-ピリジルメチル)-4H-  
ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、工程4で得られた化合物(2g)から表題化合物  
(120mg; 47%)を得た。

実施例278 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カル  
バゾール-4-オン塩酸塩の合成

実施例110で得られた9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(300mg)をメタノール(10ml)に懸濁させ、氷冷下、塩化水素・メタノール溶液(5ml)を加え、5分攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、ここで得られた粗結晶をエーテルで洗浄し表題化合物(320mg; 98%)を得た。



融点：201.1～204.2℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3369, 1578, 1508,  
1464, 1389

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.21 (1H, s),  
8.95 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 8.54  
(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=1.6$  Hz),  
8.28～8.19 (2H, m), 7.95 (1H, dd,  $J=8.1, 5.5$   
Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=8.3, 1.6$  Hz), 7.53 (1H,  
d,  $J=1.6$  Hz), 4.22 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.06  
(2H, s), 3.62 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2.07～1.89  
(2H, m)

実施例279 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例110で得られた9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-  
5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン(250mg)をメタノール(200ml)に懸濁させ、室温下、  
メタンスルホン酸(57mg)を溶解させたメタノール溶液(5ml)を加え、  
30分攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、ここで得られた粗結晶を少量のメ  
タノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物(270mg; 89%)を得  
た。

融点：243.9～250.7℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3388, 1572, 1510,  
1209, 1192, 1055

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.19 (1H, s),  
8.96～8.91 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=5.5$  Hz),  
8.50 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=1.4$   
Hz), 8.27 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.24 (1H, d,  
 $J=8.3$  Hz), 7.96～7.89 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  
 $J=8.3, 1.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 4.22  
(2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.06 (2H, s), 3.62 (2H, t,  
 $J=6.1$  Hz), 2.32 (3H, s), 2.02～1.88 (2H, m)

実施例280 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カル  
バゾール-4-オン)硝酸塩の合成

実施例110で得られた9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-  
5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-  
4-オン(50mg)をメタノール(100ml)に懸濁させ、室温下、硝  
酸(11mg)を溶解させたメタノール溶液(5ml)を加え、30分攪拌  
した。減圧下溶媒を留去した後に、ここで得られた粗結晶を少量のメタノール、  
エーテルで順次洗浄し、表題化合物(47mg; 83%)を得た。

融点：200.2～202.4℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3371, 1572, 1462,

1 3 8 5, 1 3 3 3

NMRスペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9. 1 8 (1 H, s),  
 8. 9 3 (1 H, s), 8. 7 5 (1 H, d, J=5. 7 H z), 8. 5 1  
 (1 H, d, J=7. 9 H z), 8. 3 9 (1 H, d, J=1. 5 H z),  
 8. 2 7 (1 H, d, J=2. 2 H z), 8. 2 4 (1 H, d, J=8. 4  
 H z), 7. 9 7~7. 8 8 (1 H, m), 7. 6 7 (1 H, d d,  
 J=8. 4, 1. 5 H z), 7. 5 4 (1 H, d, J=2. 2 H z), 4. 2 2  
 (2 H, t, J=6. 4 H z), 4. 0 6 (2 H, s), 3. 6 2 (2 H, t,  
 J=6. 1 H z), 2. 0 3~1. 8 8 (2 H, m)

実施例 2 8 1 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
 (3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カル  
 バゾール-4-オン硫酸塩の合成

実施例 1 1 0 で得られた 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-  
 5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-  
 4-オン (5 0 m g) をメタノール (1 0 0 m l) に懸濁させ、室温下、硫  
 酸 (6 × 1 0<sup>-3</sup> m l) を溶解させたメタノール溶液 (5 m l) を加え、3 0 分攪  
 拌した。減圧下溶媒を留去した後に、ここで得られた粗結晶を少量のメタ  
 ノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (4 9 m g ; 8 1 %) を得た。

融点: > 3 0 0 °C

I R スペクトル (K B r 錠剤) ν cm<sup>-1</sup>: 3 3 8 8, 1 5 6 4, 1 5 1 2,  
 1 3 8 9, 1 2 2 5, 1 1 8 8, 1 0 5 9

NMR スペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9. 1 8 (1 H, s),

8.96~8.90 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=5.7$  Hz),  
 8.51 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=1.4$   
 Hz), 8.27 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.24 (1H, d,  
 $J=8.2$  Hz), 7.97~7.89 (1H, m), 7.68 (1H, dd,  
 $J=8.2, 1.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 4.22  
 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.06 (2H, s), 3.62 (2H, t,  
 $J=6.2$  Hz), 2.02~1.89 (2H, m)

実施例 282 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(  
 (3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カル  
 バゾール-4-オンマレイン酸塩の合成

実施例 110 で得られた 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-  
 5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾー  
 ル-4-オン (50 mg) をメタノール (100 ml) に懸濁させ、室温下、マ  
 レイン酸 (2.5 mg) を溶解させたメタノール溶液 (5 ml) を加え、加熱還  
 流下、30 分攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去した後に、ここで得られた粗  
 結晶を少量のメタノール、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (50 mg; 80  
 %) を得た。

融点: 188.4~191.4 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3365, 1595, 1576,  
 1510, 1462, 1389

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.17 (1H, s),  
 8.71~8.65 (1H, m), 8.49~8.40 (2H, m), 8.28

～8. 2 1 (2 H, m), 7. 9 0 (1 H, d,  $J=8. 3$  Hz), 7. 6 5  
(1 H, dd,  $J=8. 3, 1. 0$  Hz), 7. 5 6 (1 H, d,  $J=2. 0$   
Hz), 7. 4 4～7. 3 6 (1 H, m), 6. 2 2 (2 H, s), 4. 2 3  
(2 H, t,  $J=6. 5$  Hz), 3. 9 1 (2 H, s), 3. 6 2 (2 H, t,  
 $J=6. 5$  Hz), 2. 0 0～1. 8 9 (2 H, m)

実施例 2 8 3 9-クロロ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カル  
バゾール-4-オンの合成

<工程 1> 2-クロロ-6-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオ  
キシ]カルバゾールの合成

文献(Justus Liebigs Ann.Chem., 617, 54(1958))記載の方法により用意され  
た2-クロロ-6-ヒドロキシカルバゾール(14. 2 g)をメタノール  
(140 ml)に溶解させ、室温下、2規定水酸化カリウムメタノール溶液  
(36. 7 ml)を加え、室温下5分攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、トル  
エン(40 ml)を加え再度、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた結晶をト  
ルエン(53 ml)に懸濁させ、文献(Kokai Tokyo Koho JP 02193942)記載  
の方法により用意された3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルブロマイ  
ド(18. 0 g)を溶解させたトルエン(18 ml)、次いで18-クラウン  
6(1. 9 g)を溶解させたトルエン(18 ml)を加え、1時間加熱還流  
した。放冷の後、0. 001規定塩酸(120 ml)を加え酢酸エチルにて抽出  
をした。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減  
圧下溶媒を留去した。残渣をアセトンに溶解させ、メタノール：水=1：1にて

再沈殿させ、ついで塩化メチレンに溶解させ、シリカゲルを加えた後、減圧下、溶媒を留去し、この吸着シリカゲルからヘキサン：塩化メチレン＝1：1溶液で溶出させ、減圧下、溶媒を留去し表題化合物（15.7 g；56%）を得た。

融点：137.1～138.7℃

IRスペクトル（KBr錠剤） $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ：3396, 1508, 1456, 1294, 1201, 1031, 823

NMRスペクトル（\*DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：11.21（1H, s）, 8.12（1H, d,  $J=2.3$  Hz）, 7.73（1H, d,  $J=2.3$  Hz）, 7.47（1H, d,  $J=1.8$  Hz）, 7.40（1H, d,  $J=8.7$  Hz）, 7.12（1H, dd,  $J=8.3, 1.8$  Hz）, 7.06（1H, dd,  $J=8.7, 2.3$  Hz）, 6.95～6.82（4H, m）, 4.21（2H, t,  $J=6.2$  Hz）, 4.11（2H, t,  $J=6.1$  Hz）, 3.69（3H, s）, 2.25～2.13（2H, m）

<工程2> 2-クロロ-6-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオキシ]カルバゾール-N- $\beta$ -プロピオン酸の合成

工程1で得られた化合物（15.7 g）をアセトン（630 ml）に溶解させ、氷冷下、アクリル酸メチル（4.6 g）、次いでトリトンB（3.7 ml）を滴下した。1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られた残渣をメタノール（94 ml）に懸濁させ、水（4.4 ml）に溶解させた水酸化ナトリウム（3.3 g）を滴下し、湯浴下60℃で30分攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をエーテルでデカントし、ここでの結晶を1規定塩酸、酢酸エチルを加え分液した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物（17.6 g ; 94 %）を得た。

融点：126.7 ~ 130.7 °C

I R スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 2937, 1699, 1514, 1489, 1238, 1072, 822

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 12.34 (1H, bs), 8.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.20 ~ 7.18 (2H, m), 6.97 ~ 6.80 (4H, m), 4.58 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.22 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.69 (3H, s), 2.71 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.26 ~ 2.13 (2H, m)

<工程3> 9-クロロ-5,6-ジヒドロ-2-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオキシ]-4H-ピリド[3,2,1-jk]カルバゾール-4-オンの合成

工程2で得られた化合物（14.6 g）を無水クロロホルム（400 ml）に懸濁させ、室温下、無水クロロホルム（400 ml）に溶解させたPPE（83.2 g）を加え、アルゴン雰囲気下1.5時間加熱還流した。放冷の後、水に注ぎ、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアセトン：メタノール=1：1で結晶化、濾取の後、粗結晶を熱時クロロホルムで溶解させ、メタノールにて再沈殿させることにより表題化合物（6.3 g ; 38 %）を

得た。

融点：156.3～159.0℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 2953, 1680, 1506,  
1443, 1228, 1065, 818

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.20 (1H, d,  
 $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H,  
d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.25  
(1H, dd,  $J=8.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 6.94～6.77 (4H, m),  
4.54 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.24 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ),  
4.10 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.67 (3H, s),  
3.10 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.24～2.12 (2H, m)

<工程4> 9-クロロ-2-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオ  
キシ]-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-  
j k] カルバゾール-4-オンの合成

工程3で得られた化合物 (6.3 g) をエタノール (410 ml) に懸濁  
させ、ピリジン-3-アルデヒド (2.5 g)、水 (25 ml) に溶解させた水  
酸化ナトリウム (4.6 g) を加え、湯浴60℃で15分攪拌した。減圧下溶媒  
を留去した後に結晶を水にて洗浄した。得られた粗結晶を熱時アセトニトリル：  
水 = 20 : 1 溶液で溶解させ、水にて再沈殿させることにより表題化合物  
(6.7 g ; 87%) を得た。

融点：157.0～160.9℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3431, 2933, 1605,



1 5 0 8, 1 4 6 2, 1 2 3 2, 1 0 6 4

NMRスペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9. 1 0 (1 H, s),  
8. 6 6 ~ 8. 6 0 (1 H, m), 8. 4 2 ~ 8. 3 5 (1 H, m), 8. 2 5  
(1 H, d, J = 1. 8 H z), 8. 2 2 (1 H, d, J = 8. 2 H z),  
8. 1 9 (1 H, d, J = 2. 2 H z), 7. 7 9 ~ 7. 7 0 (1 H, m),  
7. 5 3 (1 H, d, J = 2. 2 H z), 7. 4 7 (1 H, d d, J = 8. 2,  
1. 8 H z), 7. 3 2 ~ 7. 2 3 (1 H, m), 6. 9 5 ~ 6. 7 8 (4 H,  
m), 4. 2 9 (2 H, t, J = 6. 2 H z), 4. 1 1 (2 H, t,  
J = 6. 1 H z), 3. 8 6 (2 H, s), 3. 6 6 (3 H, s), 2. 2 8 ~  
2. 1 4 (2 H, m)

<工程5> 9-クロロ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピ  
リジルメチル)-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-  
4-オンの合成

工程4で得られた化合物 (3. 7 g) をアセトニトリル:水 = 4 : 1 溶液  
(4 0 0 m l) に懸濁させ、氷冷下アセトニトリル:水 = 4 : 1 溶液 (4 0  
m l) に溶解させたCAN (1 1. 5 g) をゆっくり滴下し、1 5 分攪拌後、1  
規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。析出結晶を濾取し、少量の水で洗浄  
した。この粗結晶を酢酸エチルに加え、3 時間攪拌の後、不溶物を濾別し、濾液  
は1 0 % 亜硫酸ナトリウム水溶液、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水  
で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得  
られた結晶をエーテルで洗浄、濾取することにより表題化合物 (1. 3 g ; 4 6  
%) を得た。

融点：213.9～220.8℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 1597, 1506,  
1462, 1389, 1234, 1065

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.15 (1H, s),  
8.66～8.60 (1H, m), 8.42～8.35 (1H, m), 8.35  
～8.18 (3H, m), 7.80～7.73 (1H, m), 7.54 (1H,  
d,  $J=2.2$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=8.3, 1.8$  Hz),  
7.33～7.24 (1H, m), 4.63 (1H, t,  $J=5.0$  Hz),  
4.22 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.88 (2H, s), 3.69～  
3.55 (2H, m), 2.03～1.88 (2H, m)

実施例284 9-クロロ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3,2,1-jk]カル  
バゾール-4-オン塩酸塩の合成

実施例278に準じ、実施例283で得られた化合物(60mg)から表題化  
合物(55mg; 85%)を得た。

融点：199.3～202.7℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 1605, 1578,  
1510, 1462, 1390, 1066

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.20 (1H, s),  
8.92 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.48  
(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.  
30～8.22 (2H, m), 7.94～7.85 (1H, m), 7.58～

7. 47 (2H, m), 4. 22 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4. 05  
(2H, s), 3. 62 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2. 02~1. 88  
(2H, m)

実施例 285 9-クロロ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カル  
バゾール-4-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 279 に準じ、実施例 283 で得られた化合物 (780 mg) から表題  
化合物 (696 mg; 73%) を得た。

融点: 215. 7~221. 6°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1605, 1510,  
1462, 1390, 1211, 1039

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9. 18 (1H, s),  
8. 92 (1H, s), 8. 74 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8. 48  
(1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8. 31 (1H, d,  $J=8.4$  Hz),  
8. 30~8. 22 (2H, m), 7. 91 (1H, dd,  $J=7.9$ ,  
5. 3 Hz), 7. 60~7. 51 (2H, m), 4. 22 (2H, t,  
 $J=6.5$  Hz), 4. 05 (2H, s), 3. 62 (2H, t,  $J=6.2$   
Hz), 2. 31 (3H, s), 2. 00~1. 89 (2H, m)

実施例 286 9-フルオロ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カル  
バゾール-4-オンの合成

実施例 283 <工程 1><工程 2><工程 3><工程 4><工程 5> に準じ、

市販の 4-フルオロ-2-ニトロアニリンから表題化合物を得た。

融点：204.5～208.7℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 1593, 1574, 1512,  
1464, 1205, 1097, 847

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.09 (1H, s),  
8.63 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.40～8.38 (1H, m),  
8.29 (1H, dd,  $J=8.5, 5.3$  Hz), 8.19 (1H, d,  
 $J=2.0$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J=9.5, 2.2$  Hz),  
7.80～7.71 (1H, m), 7.50 (1H, d,  $J=2.0$  Hz),  
7.38～7.22 (2H, m), 4.62 (1H, t,  $J=5.1$  Hz),  
4.22 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.89 (2H, s), 3.71～  
3.57 (2H, m), 2.05～1.88 (2H, m)

実施例 287 9-フルオロ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-  
(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カル  
バゾール-4-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 279 に準じ、実施例 286 で得られた化合物 (700 mg) から表題  
化合物 (750 mg ; 87%) を得た。

融点：198.5～203.6℃

IRスペクトル (KBr錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3032, 1593, 1514,  
1464, 1392, 1201, 1039

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.13 (1H, s),  
8.95 (1H, s), 8.77 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.55

(1 H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.31 (1 H, dd,  $J = 8.7$ ,  
 5.4 Hz), 8.21 (1 H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.01 (1 H,  
 dd,  $J = 9.5$ , 2.2 Hz), 8.00~7.91 (1 H, m), 7.48  
 (1 H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.41~7.29 (1 H, m), 4.21  
 (2 H, t,  $J = 6.2$  Hz), 4.07 (2 H, s), 3.62 (2 H, t,  
 $J = 6.2$  Hz), 2.34 (3 H, s), 2.01~1.88 (2 H, m)

実施例 288 2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメ  
 チル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-  
 4-オンの合成

実施例 105 に準じ、実施例 155 で得られた化合物 (100 mg) と 3-ブ  
 ロモ-1-プロパノール (83 ml) から表題化合物 (82 mg; 69%) を得  
 た。

融点: 72.5~78.6°C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1568, 1510,  
 1458, 1335, 1309

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.15 (1 H, s),  
 8.68~8.61 (1 H, m), 8.38 (1 H, dd,  $J = 4.7$ , 1.6  
 Hz), 8.28 (1 H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.21 (1 H, d,  
 $J = 2.2$  Hz), 8.10 (1 H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.82~  
 7.73 (1 H, m), 7.70~7.61 (1 H, m), 7.53 (1 H,  
 d,  $J = 2.2$  Hz), 7.51~7.42 (1 H, m), 7.28 (1 H,  
 dd,  $J = 7.7$ , 4.9 Hz), 4.63 (1 H, t,  $J = 5.1$  Hz),

4. 23 (2 H, t,  $J=6.3$  Hz), 3. 91 (2 H, s), 3. 68 ~  
3. 54 (2 H, m), 2. 02 ~ 1. 88 (2 H, m)

実施例 289 2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメ  
チル)-9-トリフルオロメチル-4H-ピリド [3, 2, 1-  
j k] カルバゾール-4-オンの合成

実施例 283 <工程 1> <工程 2> <工程 3> <工程 4> <工程 5> に準じ、  
市販の 4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリンから表題化合物を得た。

融点: 194. 2 ~ 198. 0 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3213, 1605, 1574,  
1471, 1389, 1346, 1321, 1161, 1117

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9. 32 (1 H, s),  
8. 70 ~ 8. 64 (1 H, m), 8. 61 (1 H, s), 8. 51 (1 H,  
d,  $J=8.5$  Hz), 8. 42 ~ 8. 33 (2 H, m), 7. 82 (1 H,  
d,  $J=8.5$  Hz), 7. 83 ~ 7. 75 (1 H, m), 7. 63 (1 H,  
d,  $J=2.2$  Hz), 7. 29 (1 H, dd,  $J=8.0, 4.7$  Hz),  
4. 62 (1 H, t,  $J=5.0$  Hz), 4. 25 (2 H, t,  $J=6.4$   
Hz), 3. 90 (2 H, s), 3. 69 ~ 3. 58 (2 H, m), 2. 03 ~  
1. 90 (2 H, m)

実施例 290 2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメ  
チル)-9-トリフルオロメチル-4H-ピリド [3, 2, 1-  
j k] カルバゾール-4-オン塩酸塩の合成

実施例 278 に準じ、実施例 289 で得られた化合物 (60 mg) から表題化

合物 (57 mg ; 89 %) を得た。

融点 : 185.6 ~ 189.3 °C

I R スペクトル (K B r 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3429, 1651, 1574, 1470, 1346, 1319, 1119

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.36 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.54 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.40 ~ 8.32 (1H, m), 7.89 ~ 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 4.25 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.04 (2H, s), 3.62 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 2.04 ~ 1.89 (2H, m)

実施例 291 2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-9-トリフルオロメチル-4H-ピリド [3, 2, 1-j k] カルバゾール-4-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 279 に準じ、実施例 289 で得られた化合物 (600 mg) から表題化合物 (683 mg ; 94 %) を得た。

融点 : 204.2 ~ 211.1 °C

I R スペクトル (K B r 錠剤)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3402, 1620, 1574, 1471, 1319, 1207, 1057

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.36 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.75 ~ 8.64 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.54 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.46 ~ 8.37 (2H,

m), 7.92~7.77 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 4.25 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.05 (2H, s), 3.62 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 2.30 (3H, s), 2.01~1.90 (2H, m)

表4には実施例記載の各方法に準じて合成した化合物の実施例番号を示す。



表 4

実施例 1 の工程 1 に 準じて合成した化合物	実施例 1 8 5、実施例 1 8 8、実施例 2 5 2、 実施例 2 5 5
実施例 1 の工程 4 に 準じて合成した化合物	実施例 1 2 7、実施例 1 2 8、実施例 1 2 9、 実施例 1 3 0、実施例 1 3 1、実施例 1 3 3、 実施例 1 3 5、実施例 1 3 6、実施例 1 3 7、 実施例 1 3 8、実施例 1 3 9、実施例 1 4 0、 実施例 1 4 1、実施例 1 4 2、実施例 1 4 3、 実施例 1 4 4
実施例 2 に準じて 合成した化合物	実施例 1 3 2、実施例 1 5 5、実施例 1 8 6、 実施例 2 0 4、実施例 2 1 1、実施例 2 1 7、 実施例 2 2 5、実施例 2 3 3、実施例 2 3 6、 実施例 2 4 4、実施例 2 4 9、実施例 2 5 8、 実施例 2 6 9
実施例 3 に準じて 合成した化合物	実施例 1 0、実施例 1 2、実施例 1 3、 実施例 1 5 9
実施例 5 に準じて 合成した化合物	実施例 1 5 7、実施例 2 0 6、実施例 2 1 9、 実施例 2 2 7、実施例 2 4 5、実施例 2 5 0、 実施例 2 5 4
実施例 6 に準じて 合成した化合物	実施例 9、実施例 1 1、実施例 1 3 4、 実施例 1 5 8、実施例 1 6 0

表 4 (続き)

実施例 1 4 に準じて 合成した化合物	実施例 1 5、実施例 1 6
実施例 1 8 に準じて 合成した化合物	実施例 1 9、実施例 2 0、実施例 2 1、 実施例 2 3、実施例 2 5 1
実施例 2 6 に準じて 合成した化合物	実施例 2 7、実施例 2 8、実施例 2 9、 実施例 3 0、実施例 3 1
実施例 3 4 に準じて 合成した化合物	実施例 3 5、実施例 3 6、実施例 3 7
実施例 3 8 に準じて 合成した化合物	実施例 1 5 6、実施例 2 0 5、実施例 2 1 2、 実施例 2 1 8、実施例 2 2 6、実施例 2 3 4、 実施例 2 3 7、実施例 2 5 9
実施例 3 9 に準じて 合成した化合物	実施例 4 0、実施例 4 2
実施例 4 4 に準じて 合成した化合物	実施例 4 5
実施例 4 8 に準じて 合成した化合物	実施例 1 5 2

表 4 (続き)

実施例 4 9 に準じて 合成した化合物	実施例 1 6 2
実施例 5 2 に準じて 合成した化合物	実施例 1 6 4
実施例 5 3 に準じて 合成した化合物	実施例 1 6 5
実施例 5 6 に準じて 合成した化合物	実施例 1 6 3、実施例 1 8 3、実施例 2 0 9、 実施例 2 1 5、実施例 2 2 2、実施例 2 3 0、 実施例 2 4 1
実施例 5 8 に準じて 合成した化合物	実施例 1 6 9、実施例 1 8 7、実施例 2 0 0、 実施例 2 0 7、実施例 2 1 3、実施例 2 2 0、 実施例 2 2 8、実施例 2 3 9
実施例 5 9 に準じて 合成した化合物	実施例 1 7 0、実施例 1 8 9、実施例 2 0 8、 実施例 2 1 4、実施例 2 2 1、実施例 2 2 9、 実施例 2 4 0、実施例 2 4 7、実施例 2 6 1、 実施例 2 6 3
実施例 6 2 に準じて 合成した化合物	実施例 2 2 3、実施例 2 3 1

表 4 (続き)

実施例 6 4 に準じて 合成した化合物	実施例 6 5、実施例 6 6、実施例 6 7、 実施例 6 8、実施例 6 9、実施例 7 6、 実施例 7 7、実施例 7 8
実施例 7 0 に準じて 合成した化合物	実施例 7 2
実施例 7 9 に準じて 合成した化合物	実施例 8 0、実施例 8 1
実施例 8 4 に準じて 合成した化合物	実施例 8 7、実施例 9 0、実施例 9 2、 実施例 9 4、実施例 1 9 6、実施例 2 6 0
実施例 8 5 に準じて 合成した化合物	実施例 8 8、実施例 9 1、実施例 9 3、 実施例 9 6
実施例 8 6 に準じて 合成した化合物	実施例 8 9
実施例 9 5 に準じて 合成した化合物	実施例 1 5 3、実施例 1 6 6、実施例 1 9 1、 実施例 1 9 2
実施例 9 6 に準じて 合成した化合物	実施例 1 6 7

表 4 (続き)

実施例 9 7 に準じて 合成した化合物	実施例 1 6 8
実施例 1 0 5 に準じて 合成した化合物	実施例 1 0 6、実施例 1 1 1
実施例 1 1 5 に準じて 合成した化合物	実施例 1 1 8、実施例 1 2 0
実施例 1 71 の工程 4 に 準じて合成した化合物	実施例 1 8 0
実施例 1 7 9 に準じて 合成した化合物	実施例 1 8 1、実施例 1 8 2
実施例 1 9 5 に準じて 合成した化合物	実施例 1 9 7、実施例 2 0 1
実施例 1 9 8 に準じて 合成した化合物	実施例 2 0 2
実施例 2 3 8 に準じて 合成した化合物	実施例 2 4 2

表 4 (続き)

実施例 2 43の工程 3 に 準じて合成した化合物	実施例 2 4 6
実施例 2 5 3 に準じて 合成した化合物	実施例 2 5 6
実施例 2 57の工程 1 に 準じて合成した化合物	実施例 2 6 2
実施例 2 6 4 に準じて 合成した化合物	実施例 2 7 5
実施例 2 65の工程 3 に 準じて合成した化合物	実施例 2 6 6、実施例 2 6 7、実施例 2 6 8、 実施例 2 7 0
実施例 2 76の工程 4 に 準じて合成した化合物	実施例 2 7 7

実施例 1 ないし 2 7 7 の化合物の物性データを表 5 に示し、実施例 1 ないし 2 7 7 の化合物および実施例 2 7 9 ないし 2 9 1 の構造式を表 6 から表 1 7 に示した。また、実施例 2 7 8、および実施例中の中間体の構造は図に示した。

表5

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
1	1578, 1504, 1475, 1419, 1329	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.07 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.9Hz), 8.50 (1H, d, J=2.2Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.6, 1.9Hz), 8.18 (1H, d, J=2.2Hz), 8.00 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80~7.75 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.2Hz), 7.30~7.26 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.88 (2H, s)	240.9- 243.5
2	3292, 1568, 1502, 1390, 1319, 795, 716	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.16 (1H, bs), 9.08 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=1.9Hz), 8.39 (1H, bs), 8.04~8.00 (2H, m), 7.80~7.75 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 3.88 (2H, s)	345.8 (分解)
3	3429, 1649, 1605, 1578, 1504, 1423, 1329, 1155	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=1.9Hz), 8.39~8.37 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85~7.74 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=2.3Hz), 7.30~7.23 (1H, m), 4.87 (2H, s), 3.89 (2H, s), 1.44 (9H, s)	183.0- 185.0
4	3500, 3000, 1741, 1603, 1504, 1325, 1225	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, s), 8.65~8.62 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=1.9Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.30 (1H, d, J=2.3Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84~7.80 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=7.9Hz), 7.52 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 5.07~4.96 (3H, m), 3.89 (2H, s), 1.24~1.18 (6H, m)	171.3- 173.0
5	3500, 1747, 1605, 1578, 1504, 1327	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.63~8.58 (2H, m), 8.39~8.37 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=2.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.78~7.74 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30~7.25 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 3.89 (2H, s), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz)	222.9 (分解)
6	3500, 1653, 1599, 1506, 1473, 1325	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.62~8.60 (2H, m), 8.38~8.32 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 4.90 (2H, s), 3.90 (2H, s)	226.7 (分解)



表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
7	1738, 1608, 1502, 1471, 1439, 804, 712	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.6Hz), 8.59 (1H, d, J=1.9Hz), 8.39~8.37 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.78~7.73 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=2.3Hz), 7.30~7.25 (1H, m), 5.03 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 3.89 (2H, s), 1.64~1.57 (2H, m), 0.86 (3H, t, J=7.5Hz)	177.0- 179.3
8	3000, 1720, 1605, 1470, 1333, 1142	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=1.6Hz), 8.60 (1H, d, J=1.9Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 8.22 (1H, d, J=2.2Hz), 8.08 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.78~7.74 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 3.88 (2H, s), 1.60 (6H, s), 1.20 (3H, t, J=7.1Hz)	163.2- 168.4
9	3500, 1595, 1578, 1470, 1333, 1147	*DMSO-d <sub>6</sub> : 13.20 (1H, bs), 9.17 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=1.9Hz), 8.42~8.40 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=2.2Hz), 8.08 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86~7.80 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=2.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=7.7, 4.7Hz), 3.90 (2H, s), 1.59 (6H, s)	249.4- 251.2
10	2900, 1716, 1649, 1605, 1508, 1327, 869	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.04 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.6Hz), 8.46 (1H, d, J=1.5Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.7, 1.5Hz), 8.15~8.12 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=8.7Hz), 7.78~7.75 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.7, 4.7Hz), 4.16~4.06 (4H, m), 3.87 (2H, s), 2.55~2.51 (2H, m), 2.09~2.04 (2H, m), 1.19 (3H, t, J=7.2Hz)	159.6- 163.8
11	3412, 1647, 1576, 1508, 1329, 715	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.11 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=1.6Hz), 8.53 (1H, d, J=1.9Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 8.26 (1H, d, J=2.2Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82~7.73 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.2Hz), 7.29~7.27 (1H, m), 4.15 (2H, t, J=6.4Hz), 3.88 (2H, s), 2.38~2.36 (2H, m), 2.02~1.98 (2H, m)	300.0 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
12	1767, 1597, 1579, 1508, 1338, 1188	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=1.5Hz), 8.55 (1H, d, J=1.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.7, 1.5Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.78~7.72 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 7.34~7.25 (6H, m), 5.21 (2H, s), 5.10 (2H, s), 3.88 (2H, s)	254.0 (分解)
13	1759, 1603, 1574, 1504, 1325, 1225, 1174	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.65~8.53 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J=4.6, 1.4Hz), 8.32 (1H, d, 2.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.74 (1H, d, J=7.8Hz), 7.54 (1H, d, J=2.3Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.8, 4.6Hz), 5.02 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.71 (3H, s)	270.3 (分解)
14	2929, 1740, 1603, 1504, 1327, 1201, 1173	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.60~8.58 (1H, m), 8.39~8.37 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=2.2Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86~7.83 (1H, m), 7.77~7.74 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 5.03 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=6.4Hz), 3.89 (2H, s), 1.60~1.50 (2H, m), 1.19~1.16 (4H, m), 0.72 (3H, t, J=6.8Hz)	129.8- 133.3
15	2939, 1751, 1601, 1581, 1473, 1340, 1192	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.60~8.59 (1H, m), 8.39~8.37 (1H, m), 8.35~8.34 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86~7.83 (1H, m), 7.77~7.75 (1H, m), 7.55~7.52 (1H, m), 7.31~7.25 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.80~4.75 (1H, m), 3.90 (2H, s), 1.77~1.75 (2H, m), 1.67~1.55 (2H, m), 1.44~1.17 (6H, m)	142.4- 145.5
16	2920, 1751, 1605, 1578, 1504, 1327, 716	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.56~8.54 (1H, m), 8.40~8.29 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.85~7.60 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.1, 4.6Hz), 5.01 (2H, s), 4.23 (2H, t, J=5.8Hz), 3.88 (2H, s), 2.58~2.48 (2H, m), 2.17 (6H, s)	74.8- 78.8

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
17	1718, 1603, 1504, 1327, 798	*DMSO-d <sub>6</sub> : 12.30 (1H, bs), 9.17 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.0Hz), 8.63 (1H, d, J=1.6Hz), 8.41 (1H, d, J=2.2Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.7Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.78~7.74 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.2Hz), 7.30~7.26 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=6.2Hz), 5.18~5.10 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.22 (2H, dd, J=7.1, 1.6Hz)	161.5- 164.9
18	3402, 1647, 1591, 1576, 1506, 1471, 1331, 712	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=1.6Hz), 8.63 (1H, d, J=1.6Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.9, 1.6Hz), 8.55 (1H, d, J=1.9Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.9, 1.6Hz), 8.36 (1H, d, J=2.2Hz), 8.06 (1H, d, J=8.9Hz), 7.96~7.94 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.78~7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=2.2Hz), 7.46 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 5.36 (2H, s), 3.89 (2H, s)	181.0- 183.2
19	3000, 1601, 1579, 1502, 1331, 1232, 797	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, s), 8.65~8.57 (3H, m), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz), 8.41~8.36 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.77~7.74 (1H, m), 7.65~7.64 (1H, m), 7.54~7.50 (2H, m), 7.30~7.25 (1H, m), 5.39 (2H, s), 3.88 (2H, s)	239.0 (分解)
20	3000, 1593, 1578, 1504, 1473, 1327	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.63~8.57 (3H, m), 8.40~8.36 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.9Hz), 7.86~7.81 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=7.9Hz), 7.66 (1H, d, J=2.3Hz), 7.59 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42~7.32 (1H, m), 7.30~7.27 (1H, m), 5.39 (2H, s), 3.89 (2H, s)	193.4 (分解)
21	3450, 1740, 1647, 1608, 1504, 1277, 733	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.32 (1H, d, J=1.6Hz), 9.17 (1H, s), 8.92 (1H, dd, J=4.9, 1.6Hz), 8.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.57~8.50 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.37 (1H, m), 8.09~8.04 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.76 (1H, d, J=8.0Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.1, 4.9Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 4.9Hz), 3.89 (2H, s)	153.6- 160.9

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
22	1603, 1578, 1502, 1329, 729	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.6, 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.54~7.51 (2H, m), 7.45~7.32 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.8, 4.6 Hz), 5.31 (2H, s), 3.89 (2H, s)	181.6- 185.0
23	1687, 1597, 1578, 1506, 1329, 1230, 970	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.59 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.38~8.36 (2H, m), 8.09~8.06 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.77~7.70 (2H, m), 7.63~7.58 (3H, m), 7.29~7.25 (1H, m), 5.84 (2H, s), 3.89 (2H, s)	241.9 (分解)
24	1728, 1603, 1504, 1331, 1248, 1232	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.72 (1H, bs), 8.64 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.39~8.36 (2H, m), 8.10~7.94 (2H, m), 7.87~7.73 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.31~7.25 (1H, m), 5.38 (2H, s), 5.16 (2H, s), 3.90 (2H, s), 2.07 (3H, s)	140.6- 144.1
25	1599, 1578, 1506, 1327, 1028, 714	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.64~8.60 (2H, m), 8.56 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.38~8.37 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92~7.86 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J=7.9, 1.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.32~7.25 (1H, m), 5.37 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.90 (2H, s)	186.3- 191.4
26	3500, 3000, 1601, 1579, 1504, 1329	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.55 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.39~8.37 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.05 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.83~7.75 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.30~7.26 (1H, m), 4.62 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.22 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.89 (2H, s), 3.63~3.59 (2H, m), 1.99~1.92 (2H, m)	213.4- 220.8

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
27	3500, 3000, 1597, 1500, 1329, 1227	*DMSO-d6: 9.11 (1H, s), 8.68~8.60 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1.6Hz), 8.45~8.35 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=2.2Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.88~7.76 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=2.2Hz), 7.31~7.27 (1H, m), 4.52~4.48 (1H, m), 4.16 (2H, t, J=6.5Hz), 3.89 (2H, s), 3.51~3.47 (2H, m), 1.86~1.81 (2H, m), 1.67~1.60 (2H, m)	161.7- 166.6
28	3500, 3000, 1593, 1578, 1506, 1335, 764	*DMSO-d6: 9.13 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.9Hz), 8.56 (1H, d, J=1.9Hz), 8.39~8.37 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=2.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.6, 1.9Hz), 7.78~7.75 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=2.3Hz), 7.30~7.25 (1H, m), 4.40 (1H, bs), 4.15 (2H, t, J=6.5Hz), 3.89 (2H, s), 3.45~3.43 (2H, m), 1.85~1.75 (2H, m), 1.53~1.50 (4H, m)	186.7- 189.4
29	2935, 2927, 1589, 1578, 1508, 1331, 1228	*DMSO-d6: 9.08 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=1.9Hz), 8.51 (1H, d, J=1.9Hz), 8.37~8.35 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=2.2Hz), 8.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.80~7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28~7.26 (1H, m), 4.37 (1H, t, J=5.2Hz), 4.11 (2H, t, J=6.5Hz), 3.87 (2H, s), 3.40~3.38 (2H, m), 1.78~1.76 (2H, m), 1.47~1.38 (6H, m)	175.1- 178.4
30	3433, 1591, 1572, 1508, 1327, 1115, 714	*DMSO-d6: 9.11 (1H, s), 8.65~8.62 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=1.9Hz), 8.39~8.37 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=2.3Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83~7.75 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 4.69~4.66 (1H, m), 4.29~4.26 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.85~3.82 (2H, m), 3.57~3.52 (4H, m)	123.9- 128.9
31	2927, 1647, 1605, 1578, 1508, 1329, 797	DMSO-d6: 9.12 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=1.7Hz), 8.40~8.35 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=2.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.9Hz), 7.84~7.75 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30~7.26 (1H, m), 4.71~4.67 (1H, m), 3.95~3.80 (4H, m), 3.47~3.30 (2H, m), 1.07 (6H, s)	112.7- 113.9

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
32	1716, 1564, 1508, 1327, 1049, 716	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.39~8.27 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86~7.74 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=1.6Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 5.09 (2H, s), 4.80 (1H, t, J=4.9Hz), 3.89 (2H, s), 3.75~3.69 (2H, m), 2.72~2.68 (2H, m)	211.7- 214.7
33	3500, 3000, 1603, 1578, 1504, 1468, 1331	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.9Hz), 8.56 (1H, s), 8.39~8.37 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=1.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.84~7.74 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=1.6Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 3.89 (2H, s), 1.42 (3H, t, J=7.0Hz)	180.3- 182.8
34	3000, 1603, 1578, 1504, 1466, 1329	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.08 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.5Hz), 8.51 (1H, d, J=1.5Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz), 8.21 (1H, d, J=2.0Hz), 8.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81~7.74 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.4Hz), 4.15~4.10 (2H, m), 3.88 (2H, s), 1.81~1.73 (2H, m), 1.54~1.45 (2H, m), 0.97 (3H, t, J=7.3Hz)	168.1- 176.2
35	3100, 1649, 1603, 1578, 1504, 1328, 1115, 797	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.09 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.5Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.39~8.37 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=1.9Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82~7.75 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=1.9Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 4.27 (2H, t, J=4.4Hz), 3.89 (2H, s), 3.75 (2H, t, J=4.4Hz), 3.35 (3H, s)	155.0- 159.7
36	1595, 1579, 1506, 1470, 1335, 1230, 1119	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.10 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=1.9Hz), 8.38~8.34 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=2.3Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82~7.75 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.7, 4.7Hz), 4.25 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.77 (2H, m), 3.53 (2H, q, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=7.1Hz)	174.9- 177.0
37	2972, 1649, 1599, 1578, 1508, 1335, 800, 712	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.2Hz), 8.58 (1H, d, J=1.9Hz), 8.40~8.36 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.79~7.74 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=2.3Hz), 7.30~7.26 (1H, m), 4.90 (1H, t, J=5.2Hz), 4.15 (2H, d, J=5.2Hz), 3.89 (2H, s), 3.78~3.55 (4H, m), 1.19~1.14 (6H, m)	150.2- 154.1

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
38	1761, 1605, 1578, 1500, 1329, 1211	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.22 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.42~8.38 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 7.88~7.86 (2H, m), 7.78~7.75 (1H, m), 7.31~7.26 (1H, m), 3.91 (2H, s), 2.38 (3H, s)	127.7- 134.0
39	2950, 1724, 1599, 1578, 1506, 1327, 798	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.10 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=4.2Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82~7.74 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.2Hz), 5.05 (2H, s), 3.88 (2H, s), 2.60 (2H, q, J=7.5Hz), 1.01 (3H, t, J=7.5Hz)	204.5 (分解)
40	1718, 1599, 1578, 1506, 1329	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.4Hz), 8.58 (1H, d, J=1.9Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.9, 1.4Hz), 8.28 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 7.74~7.70 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 5.06 (2H, s), 3.89 (2H, s), 2.58~2.53 (2H, m), 1.60~1.53 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3Hz)	212.6 (分解)
41	3435, 2951, 1599, 1578, 1508, 1331	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.58~8.57 (1H, m), 8.39~8.37 (1H, m), 8.29~8.27 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.83~7.80 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=7.9Hz), 7.58~7.55 (1H, m), 7.30~7.26 (1H, m), 4.94 (1H, d, J=5.1Hz), 4.02~4.00 (2H, m), 3.94~3.82 (3H, m), 1.51~1.47 (4H, m), 0.94~0.90 (3H, m)	180.0- 184.9
42	3431, 1713, 1601, 1578, 1504, 1473, 1325	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=1.9Hz), 8.43~8.31 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83~7.73 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 5.33 (2H, s), 3.87 (2H, s), 1.20 (9H, s)	238.7- 240.0
43	3400, 3000, 1662, 1576, 1506, 1325	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.10 (1H, s), 8.61~8.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.37~8.35 (1H, m), 8.28~8.23 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81~7.73 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.2Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 4.64 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.21~3.12 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.2Hz)	309.8 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
44	3435, 1660, 1649, 1576, 1506, 1327, 1117, 795	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.11 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.5Hz), 8.54 (1H, d, J=1.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.7, 1.5Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81~7.72 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.2Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.7, 4.7Hz), 5.06 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.64~3.45 (8H, m)	150.2- 153.1
45	2930, 1726, 1653, 1603, 1327, 1180, 1039	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=1.9Hz), 8.39~8.37 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=2.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.78~7.73 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=2.2Hz), 7.32~7.25 (1H, m), 5.06 (2H, m), 4.24~4.03 (3H, m), 3.92~3.83 (3H, m), 3.26~3.08 (1H, m), 2.88~2.58 (2H, m), 1.97~1.81 (2H, m), 1.72~1.55 (1H, m), 1.49~1.34 (1H, m), 1.19 (3H, t, J=7.1Hz)	107.0- 114.5
46	1718, 1653, 1560, 1508, 1323, 1205	*DMSO-d <sub>6</sub> : 12.32 (1H, bs), 9.15 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.6Hz), 8.58 (1H, d, J=1.9Hz), 8.38~8.37 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.81~7.74 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=2.3Hz), 7.30~7.25 (1H, m), 5.06 (2H, s), 4.23~4.13 (1H, m), 3.95~3.79 (3H, m), 3.25~3.10 (1H, m), 2.88~2.71 (1H, m), 2.55~2.54 (1H, m), 1.96~1.79 (2H, m), 1.70~1.53 (1H, m), 1.49~1.32 (1H, m)	156.0- 164.4
47	3365, 1676, 1643, 1601, 1506, 1327, 797	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.89~8.81 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=1.9Hz), 8.41~8.36 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=2.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.63 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.7Hz), 5.72~5.68 (1H, m), 4.71 (2H, s), 4.62~4.58 (2H, m), 3.89 (2H, s)	217.9- 221.6
48	3055, 1647, 1597, 1581, 1508, 1477, 1331	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.94 (1H, s), 8.58~8.50 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=1.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.60 (1H, d, J=1.8Hz), 3.96 (3H, s), 2.12 (3H, s)	301.1 (分解)



表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
49	3115, 1560, 1446, 1327, 1282, 1159	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.91 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.05~7.99 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.52 (1H, d, J=2.2Hz), 2.10 (3H, s)	325.2 (分解)
50	3498, 3000, 1745, 1647, 1601, 1329, 1145, 849	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.96 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=2.0Hz), 8.30 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.55 (1H, d, J=2.3Hz), 4.89 (2H, s), 2.11 (3H, s), 1.45 (9H, s)	196.4- 198.1
51	3500, 3000, 1747, 1601, 1504, 1232	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.96 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=1.9Hz), 8.32 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.57 (1H, d, J=2.3Hz), 5.05~4.98 (3H, m), 2.12 (3H, s), 1.24~1.22 (6H, m)	184.1- 187.4
52	3000, 1751, 1599, 1504, 1338, 1188	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.92 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=1.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, d, J=1.5Hz), 5.00 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 2.11 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.0Hz)	188.6 (分解)
53	3500, 1749, 1560, 1506, 1327, 1188, 1159	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.92 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (1H, d, J=2.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 4.91 (2H, s), 2.11 (3H, s)	304.0 (分解)
54	3000, 1601, 1579, 1502, 1325, 1286	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.91 (1H, s), 8.77 (1H, d, J=1.1Hz), 8.59~8.57 (1H, m), 8.51 (1H, d, J=1.3Hz), 8.32 (1H, d, J=2.0Hz), 8.05~7.95 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.4, 1.3Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 5.36 (2H, s), 2.09 (3H, s)	248.0 (分解)
55	1601, 1579, 1504, 1325, 1047	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, s), 8.56~8.55 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=2.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82~7.79 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=2.0Hz), 4.50 (1H, d, J=5.2Hz), 4.18 (2H, t, J=6.5Hz), 3.53~3.47 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.92~1.79 (2H, m), 1.69~1.57 (2H, m)	106.7- 109.5
56	1757, 1605, 1504, 1331, 1217, 1200	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.04 (1H, s), 8.60~8.56 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.91 (1H, d, J=2.0Hz), 7.87~7.84 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.13 (3H, s)	331.3 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
57	3000, 1732, 1578, 1508, 1325	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.92 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=1.9Hz), 8.24 (1H, d, J=2.3Hz), 8.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.52 (1H, d, J=2.3Hz), 5.05 (2H, s), 2.58~2.53 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.60~1.53 (2H, m), 0.89 (3H, t, J=7.3Hz)	208.2- 211.9
58	1651, 1608, 1498, 1325, 816, 731	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.90 (1H, d, J=7.7Hz), 8.54 (1H, d, J=2.0Hz), 8.24 (1H, d, J=2.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.7Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.55 (1H, d, J=2.2Hz), 6.35 (1H, d, J=7.7Hz), 3.94 (3H, s)	250.2- 254.5
59	3000, 1649, 1599, 1500, 1423, 1184, 829	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.18 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.54 (1H, d, J=2.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.7Hz), 8.02 (1H, d, J=2.2Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J=2.2Hz), 6.33 (1H, d, J=7.6Hz)	360.0<
60	3020, 1757, 1641, 1500, 1321, 1254, 814	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.94 (1H, d, J=7.6Hz), 8.58 (1H, d, J=2.1Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 6.37 (1H, d, J=7.6Hz), 4.89 (2H, s), 1.49 (9H, s)	209.2- 211.8
61	3000, 1757, 1605, 1500, 1321, 1198, 814	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, d, J=7.7Hz), 8.59 (1H, d, J=1.9Hz), 8.34 (1H, d, J=2.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.6, 1.9Hz), 7.54 (1H, d, J=2.3Hz), 6.38 (1H, d, J=7.7Hz), 5.07~4.99 (3H, m), 1.26~1.22 (6H, m)	190.6- 192.6
62	3100, 1755, 1606, 1500, 1321, 1194, 816	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.94 (1H, d, J=7.8Hz), 8.58 (1H, d, J=2.0Hz), 8.33 (1H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz), 6.38 (1H, d, J=7.8Hz), 5.03 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz)	189.8 (分解)
63	3500, 1755, 1570, 1508, 1466, 1200, 822	DMSO-d <sub>6</sub> : 13.13 (1H, bs), 8.94 (1H, d, J=7.6Hz), 8.60 (1H, d, J=2.0Hz), 8.32 (1H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 6.38 (1H, d, J=7.6Hz), 4.92 (2H, s)	300.0<

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
64	1649, 1612, 1500, 1317, 816	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.93 (1H, d, J=7.7Hz), 8.77 (1H, d, J=1.9Hz), 8.59~8.57 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1.9Hz), 8.35 (1H, d, J=2.2Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99~7.95 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=2.2Hz), 7.47 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 6.37 (1H, d, J=7.7Hz), 5.38 (2H, s)	229.3- 233.5
65	3000, 1649, 1616, 1504, 1387, 1192, 812	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.93 (1H, d, J=7.7Hz), 8.63~8.61 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=1.9Hz), 8.40 (1H, d, J=2.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.90~7.79 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=2.3Hz), 7.62~7.60 (1H, m), 7.40~7.36 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=7.7Hz), 5.40 (2H, s)	260.9- 263.1
66	1649, 1614, 1500, 1323, 1186, 816	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.93 (1H, d, J=7.3Hz), 8.55 (1H, d, J=2.1Hz), 8.36 (1H, d, J=2.2Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.67 (1H, d, J=2.2Hz), 7.56~7.46 (2H, m), 7.43~7.37 (3H, m), 6.37 (1H, d, J=7.3Hz), 5.32 (2H, s)	203.2 (分解)
67	1650, 1606, 1502, 1323, 1190, 818	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.93 (1H, d, J=7.6Hz), 8.57~8.53 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=2.0Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82~7.73 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.1Hz), 7.29~7.25 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=7.6Hz), 4.57 (2H, t, J=6.5Hz), 3.30 (2H, t, J=6.5Hz)	117.5- 121.5
68	3000, 1649, 1601, 1506, 1327, 1194, 825	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.94 (1H, d, J=7.7Hz), 8.57 (1H, d, J=1.9Hz), 8.51~8.50 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J=4.6, 1.4Hz), 8.30 (1H, d, J=2.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.73~7.70 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=2.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=7.9, 4.6Hz), 6.37 (1H, d, J=7.7Hz), 4.18 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85 (2H, t, J=7.3Hz), 2.17~2.12 (2H, m)	165.8- 168.4
69	1743, 1595, 1508, 1244, 820	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, d, J=7.7Hz), 8.74~8.71 (1H, m), 8.60~8.54 (2H, m), 8.38~8.36 (1H, m), 8.13~8.07 (1H, m), 7.97~7.96 (1H, m), 7.85~7.80 (1H, m), 7.72~7.70 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=7.7Hz), 5.39 (2H, s), 5.16 (2H, s), 2.08 (3H, s)	181.2- 185.4

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
70	3500, 1647, 1601, 1504, 1471, 1325, 822	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.96 (1H, d, J=7.7Hz), 8.64 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=1.6Hz), 8.51 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=2.2Hz), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 1.6Hz), 7.72 (1H, d, J=2.2Hz), 6.39 (1H, d, J=7.7Hz), 5.39 (2H, s), 4.58 (2H, s)	206.0- 208.6
71	1736, 1645, 1612, 1321, 1273, 818, 785	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.94 (1H, d, J=7.6Hz), 8.56 (1H, d, J=1.9Hz), 8.41 (1H, d, J=2.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.67 (1H, d, J=2.2Hz), 7.56 (1H, d, J=7.9Hz), 7.40 (1H, d, J=7.6Hz), 6.37 (1H, d, J=7.6Hz), 5.39 (2H, s), 5.18 (2H, s), 2.14 (3H, s)	204.6- 207.8
72	1643, 1606, 1556, 1506, 1319, 818	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.92 (1H, d, J=7.6Hz), 8.55 (1H, d, J=1.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 7.88~7.86 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.65 (1H, d, J=2.3Hz), 7.46~7.43 (2H, m), 6.36 (1H, d, J=7.6Hz), 5.49 (1H, t, J=5.9Hz), 5.36 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.9Hz)	244.0- 247.2
73	1718, 1601, 1502, 812	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13~9.12 (1H, m), 8.95 (1H, d, J=7.6Hz), 8.59 (1H, d, J=1.9Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz), 8.39~8.36 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.77 (1H, d, J=8.7Hz), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz), 6.38 (1H, d, J=7.6Hz), 5.52 (2H, s), 3.90 (3H, s)	257.7 (分解)
74	1645, 1608, 1591, 1504, 1325, 822	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.96 (1H, d, J=7.6Hz), 8.57~8.56 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.2Hz), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.4Hz), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=2.2Hz), 6.39 (1H, d, J=7.6Hz), 5.35 (2H, s), 2.34 (3H, s)	242.0- 246.2
75	1649, 1606, 1506, 1387, 1325, 1190, 822	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.96 (1H, d, J=7.6Hz), 8.92 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=2.4Hz), 8.67 (1H, d, J=2.4Hz), 8.58 (1H, d, J=1.6Hz), 8.43 (1H, d, J=2.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.7Hz), 7.85~7.81 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=2.3Hz), 6.39 (1H, d, J=7.6Hz), 5.50 (2H, s)	267.0 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
76	3076, 1653, 1614, 1506, 1470, 1194, 818	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.72 (1H, s), 8.96 (1H, d, J=7.7Hz), 8.58~8.57 (1H, m), 8.40~8.38 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.85~7.82 (1H, m), 7.76 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=7.7Hz), 5.59 (2H, s)	250.0 (分解)
77	2933, 2781, 1649, 1610, 1504, 1325, 818	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.86 (1H, d, J=7.9Hz), 8.48 (1H, d, J=1.9Hz), 8.19 (1H, d, J=1.9Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.50~7.49 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=7.9Hz), 4.04~3.95 (2H, m), 2.92~2.83 (1H, m), 2.69~2.58 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.13~2.08 (1H, m), 1.99~1.45 (6H, m)	149.3- 154.8
78	2765, 1647, 1608, 1504, 1464, 820	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.92 (1H, d, J=7.7Hz), 8.56 (1H, d, J=1.9Hz), 8.27 (1H, d, J=2.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82~7.78 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=2.3Hz), 6.36 (1H, d, J=7.7Hz), 4.19 (2H, t, J=6.4Hz), 2.46 (2H, t, J=7.1Hz), 2.20 (6H, s), 2.00~1.91 (2H, m)	128.8- 129.2
79	1597, 1504, 1321, 1190, 820	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.93 (1H, d, J=7.6Hz), 8.56 (1H, d, J=1.9Hz), 8.28 (1H, d, J=2.0Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 6.37 (1H, d, J=7.6Hz), 4.53~4.49 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.4Hz), 3.51~3.49 (2H, m), 1.92~1.78 (2H, m), 1.70~1.57 (2H, m)	89.8- 92.9
80	3367, 2939, 2866, 1597, 1504, 1321, 1192	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.85 (1H, d, J=7.6Hz), 8.47 (1H, d, J=1.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.1Hz), 8.03 (1H, d, J=8.6Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.1Hz), 6.33 (1H, d, J=7.6Hz), 4.45~4.42 (1H, m), 4.15~4.10 (2H, m), 3.50~3.40 (2H, m), 1.84~1.79 (2H, m), 1.54~1.51 (4H, m)	145.3- 150.9
81	2935, 2927, 1589, 1502, 1323, 1190, 818	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.91 (1H, d, J=7.9Hz), 8.54 (1H, d, J=1.9Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.54 (1H, d, J=2.2Hz), 6.36 (1H, d, J=7.9Hz), 4.39 (1H, t, J=5.2Hz), 4.15 (2H, t, J=6.4Hz), 3.43~3.39 (2H, m), 1.81~1.79 (2H, m), 1.51~1.42 (6H, m)	106.9- 110.8
82	1765, 1651, 1608, 1504, 1323, 1203, 820	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.00 (1H, d, J=7.8Hz), 8.57 (1H, d, J=2.0Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 7.88~7.83 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=7.8Hz), 2.39 (3H, s)	286.2 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
83	3000, 1720, 1610, 1504, 1321, 822	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.93 (1H, d, J=7.7Hz), 8.57 (1H, d, J=1.8Hz), 8.27 (1H, d, J=2.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.3Hz), 6.36 (1H, d, J=7.7Hz), 5.06 (2H, s), 2.55 (2H, t, J=7.5Hz), 1.60~1.52 (2H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)	199.7- 203.5
84	1605, 1597, 1506, 1475, 1435, 1340	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.06 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=2.0Hz), 8.44 (1H, d, J=3.9Hz), 8.26 (1H, d, J=2.2Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8, 2.0Hz), 7.70~7.64 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=2.2Hz), 7.37 (1H, d, J=7.8Hz), 7.21~7.16 (1H, m), 4.04 (2H, s), 3.94 (3H, s)	218.9 (分解)
85	1605, 1498, 1394, 1338, 804	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.14 (1H, bs), 9.03 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.44 (1H, d, J=4.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.01 (1H, d, J=2.0Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.70~7.64 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz), 7.36 (1H, d, J=7.8Hz), 7.21~7.17 (1H, m), 4.02 (2H, s)	329.5 (分解)
86	3003, 1743, 1734, 1603, 1502, 1153, 843	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.10 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=1.9Hz), 8.47~8.42 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.3Hz), 8.13 (1H, d, J=8.7Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.70~7.64 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=2.3Hz), 7.37 (1H, d, J=7.6Hz), 7.23~7.15 (1H, m), 4.88 (2H, s), 4.04 (2H, s), 1.44 (9H, s)	187.4- 188.2
87	3000, 1599, 1578, 1473, 1325, 1282, 1153	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.11 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=2.0Hz), 8.45~8.41 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=2.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83~7.79 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz), 7.37~7.35 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.90 (2H, s)	225.6- 226.5
88	1643, 1606, 1597, 1578, 1466, 1329, 1277, 798	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.16 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=1.9Hz), 8.45~8.41 (2H, m), 8.02~8.06 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.49 (1H, d, J=1.9Hz), 7.35~7.39 (2H, m), 3.88 (2H, s)	301.1 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
89	2978, 1751, 1603, 1504, 1327, 1153, 800	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=1.9Hz), 8.43 (2H, d, J=5.8Hz), 8.32 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.6, 1.9Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (2H, d, J=5.8Hz), 4.88 (2H, s), 3.90 (2H, s), 1.44 (9H, s)	149.6- 150.8
90	3000, 1601, 1504, 1473, 1433, 1336, 1228	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.01 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.19 (1H, d, J=2.2Hz), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.54 (1H, d, J=2.2Hz), 7.39~7.37 (2H, m), 7.30~7.23 (2H, m), 7.18~7.13 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.88 (2H, s)	324.6 (分解)
91	3323, 1574, 1448, 1421, 1390, 1325	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.14 (1H, bs), 9.04 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=1.6Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 8.01 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4Hz), 7.37 (2H, d, J=7.3Hz), 7.26 (2H, dd, J=7.3, 5.9Hz), 7.17 (1H, d, J=5.9Hz), 3.87 (2H, s)	315.2 (分解)
92	3000, 1603, 1504, 1473, 1336, 1248, 1228	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.02 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=2.0Hz), 8.26 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 6.82 (2H, d, J=8.8Hz), 3.95 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.69 (3H, s)	190.2- 194.2
93	3305, 1578, 1564, 1510, 1448, 1327, 1234	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.12 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz), 8.07~8.01 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=9.0, 1.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.2Hz), 7.16~7.14 (2H, m), 6.66~6.63 (2H, m), 3.75 (2H, s)	300.0 (分解)
94	3100, 1649, 1601, 1504, 1333, 735	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.02 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=2.0Hz), 8.28 (1H, d, J=2.0Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 7.52~7.49 (1H, m), 6.34 (1H, dd, J=2.7, 2.4Hz), 6.12 (1H, d, J=2.7Hz), 3.96 (3H, s), 3.92 (2H, s)	154.9- 159.4
95	3000, 1597, 1508, 1338, 1273, 1020	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.30 (1H, s), 8.60~8.59 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=2.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.93 (1H, d, J=1.0Hz), 7.86~7.83 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=2.2Hz), 5.32 (2H, s), 3.95 (3H, s)	272.1 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
96	3300, 1581, 1506, 1450, 1421, 1327, 1273	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.24 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.6 0~8.56 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8. 04 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.83~7.80 (1H, m ) , 7.49 (1H, d, J=1.0Hz), 5.30 (2H, s)	300.0 (分解)
97	3000, 1768, 1605, 1506, 1329, 1198, 1147	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.37 (1H, s), 8.62~8.58 (2H, m ) , 8.47~8.43 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.3H z), 7.94~7.79 (3H, m), 5.32 (2H, s), 2.3 8 (3H, s)	244.3 (分解)
98	1728, 1680, 1657, 1554, 1502, 1230, 1155	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.47 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=1. 9Hz), 8.30 (1H, d, J=8.7Hz), 8.23 (1H, d, J =2.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.5 6 (1H, d, J=2.2Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 3.90 (3H, s), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz)	240.4- 249.4
99	1718, 1547, 1473, 806	*DMSO-d <sub>6</sub> : 14.79 (1H, s), 9.93 (1H, s), 8. 63 (1H, d, J=1.9Hz), 8.52 (1H, d, J=8.5Hz) , 8.42 (1H, d, J=2.3Hz), 7.88 (1H, dd, J=8. 5, 1.9Hz), 7.72 (1H, d, J=2.3Hz), 4.01 (3H , s)	333.7 (分解)
100	1606, 1473, 1319, 1238, 802	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.24 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=2. 0Hz), 8.31 (1H, d, J=2.2Hz), 8.20 (1H, d, J =8.7Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz), 7.6 2 (1H, d, J=2.2Hz), 3.98 (3H, s), 3.69~3. 64 (4H, m), 3.62~3.53 (2H, m), 3.40~3.3 1 (2H, m)	317.4 (分解)
101	1603, 1508, 1468, 1425, 1385, 802	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.18 (1H, s), 8.67~8.62 (1H, m), 8.48~8.44 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.25~8.23 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7. 9Hz), 7.65 (1H, d, J=8.1Hz), 7.58 (1H, d, J =2.4Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 3.9 5 (3H, s), 3.89 (2H, s)	280.5- 285.3
102	3307, 1576, 1572, 1512, 1448, 1392, 901	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.13 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8. 61 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=1.7Hz), 8.37~8 .35 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 7.96 (1 H, d, J=2.2Hz), 7.78~7.72 (1H, m), 7.64 ~7.56 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=2.2Hz), 7.2 7 (1H, dd, J=7.9, 4.6Hz), 3.85 (2H, s)	355.0 (分解)
103	3000, 1753, 1605, 1508, 1383, 1236, 1149	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.4 3 (1H, d, J=1.4Hz), 8.39~8.38 (1H, m), 8. 25 (1H, d, J=2.2Hz), 8.21 (1H, d, J=8.3Hz) , 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.63 (1H, dd, J=8. 3, 1.4Hz), 7.51 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28 (1H , dd, J=7.8, 4.7Hz), 4.87 (2H, s), 3.88 (2H , s), 1.44 (9H, s)	230.1- 232.0



表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
104	1603, 1578, 1508, 1468, 1389, 1059	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.17 (1H, s), 8.65~8.61 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=1.6Hz), 8.42~8.35 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=2.3Hz), 8.24 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80~7.73 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.52 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.7, 4.7Hz), 4.91 (2H, s), 3.88 (2H, s)	188.9- 191.9
105	1589, 1578, 1506, 1389, 1030, 814, 716	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.15 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.58~8.56 (1H, m), 8.46~8.43 (1H, m), 8.39~8.38 (1H, m), 8.34~8.31 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95 (1H, d, J=7.7Hz), 7.77 (1H, d, J=7.6Hz), 7.69~7.67 (1H, m), 7.65~7.62 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=7.7, 4.9Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.6, 5.2Hz), 5.36 (2H, s), 3.99 (2H, s)	218.8- 223.2
106	1738, 1605, 1506, 1473, 1232, 1055	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.18 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.66~8.62 (1H, m), 8.61~8.56 (1H, m), 8.48~8.46 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=4.8Hz), 8.37~8.35 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, s), 7.78~7.76 (1H, m), 7.73~7.68 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.7, 4.8Hz), 5.39 (2H, s), 5.16 (2H, s), 3.89 (2H, s), 2.07 (3H, s)	202.7- 205.9
107	3167, 1599, 1506, 1471, 1387, 1028, 712	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.17 (1H, s), 8.67~8.61 (2H, m), 8.53~8.50 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=1.6Hz), 8.39 (1H, d, J=4.8Hz), 8.34 (1H, d, J=2.2Hz), 8.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.93~7.87 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz), 7.69 (1H, d, J=2.2Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.3, 1.6Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 5.45~5.24 (3H, m), 4.47 (2H, s), 3.88 (2H, s)	143.1- 146.8
108	1645, 1601, 1578, 1506, 1468, 1389	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.20 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.00 (2H, s), 8.64 (1H, d, J=1.7Hz), 8.46 (1H, d, J=1.5Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.36 (1H, d, J=2.2Hz), 8.22 (1H, d, J=8.1Hz), 7.77 (1H, dt, J=7.8, 1.7Hz), 7.72 (1H, d, J=2.2Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.5Hz), 5.40 (2H, s), 3.89 (2H, s)	229.2- 233.5

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
109	3055, 1659, 1601, 1579, 1506, 1389, 1059	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.6Hz), 8.44 (1H, d, J=1.5Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.7, 1.6Hz), 8.34~8.23 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.78~7.75 (1H, m), 7.67~7.58 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=8.0, 4.7Hz), 4.67 (2H, s), 3.94 (2H, s), 3.23~3.14 (2H, m), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz)	263.0- 266.2
110	1597, 1578, 1506, 1462, 1389, 1057	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.43~8.36 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=2.2Hz), 8.19 (1H, d, J=8.3Hz), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 7.54 (1H, d, J=2.2Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.7Hz), 4.62 (1H, t, J=5.2Hz), 4.21 (2H, t, J=6.4Hz), 3.87 (2H, s), 3.65~3.59 (2H, m), 2.00~1.90 (2H, m)	221.6- 222.8
111	1711, 1601, 1504, 1385, 719	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=4.6Hz), 8.16 (1H, d, J=8.1Hz), 8.06 (1H, s), 7.87~7.72 (5H, m), 7.67~7.61 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.35~7.31 (1H, m), 4.26~4.16 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.83 (2H, t, J=6.8Hz), 2.19~2.08 (2H, m)	231.9- 136.7
112	3444, 3431, 1643, 1601, 1576, 1506, 1462	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.24 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.38 (1H, d, J=4.7Hz), 8.33~8.27 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4Hz), 7.78 (1H, d, J=7.9Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.61 (1H, d, J=2.4Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.9, 4.7Hz), 4.21 (2H, t, J=6.5Hz), 3.87 (2H, s), 3.04~2.93 (2H, m), 2.19~2.07 (2H, m)	253.2 (分解)
113	1593, 1579, 1508, 1473, 1300, 1036	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=1.5Hz), 8.20 (1H, d, J=8.3Hz), 8.19 (1H, d, J=2.3Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=2.3Hz), 3.96 (3H, s), 2.10 (3H, s)	238.4 (分解)
114	1597, 1579, 1450, 1429, 1302, 1209, 1055	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=1.5Hz), 8.19 (1H, d, J=8.3Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0Hz), 2.09 (3H, s)	300.0 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
115	1603, 1579, 1504, 1427, 1302	*DMSO-d6: 8.98 (1H, s), 8.77 (1H, bs), 8.58 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.44 (1H, d, J=1.3Hz), 8.33 (1H, d, J=2.1Hz), 8.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.98~7.95 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=2.1Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.3, 1.3Hz), 7.47 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 5.38 (2H, s), 2.11 (3H, s)	203.1 (分解)
116	1597, 1506, 1468, 1383, 1290, 1028, 818	*DMSO-d6: 8.94 (1H, d, J=7.6Hz), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.25~8.22 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 6.38 (1H, d, J=7.6Hz), 3.97 (3H, s)	279.0 (分解)
117	3000, 1606, 1508, 1450, 1398, 1188, 818	*DMSO-d6: 8.87 (1H, d, J=7.6Hz), 8.44 (1H, d, J=1.5Hz), 8.14 (1H, d, J=8.3Hz), 7.93 (1H, d, J=1.9Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 7.45 (1H, d, J=1.9Hz), 6.29 (1H, d, J=7.6Hz)	350.0<
118	1755, 1601, 1506, 1246, 1153, 814	*DMSO-d6: 8.93 (1H, d, J=7.7Hz), 8.48 (1H, d, J=1.7Hz), 8.26 (1H, d, J=2.4Hz), 8.22 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 6.36 (1H, d, J=7.7Hz), 4.90 (2H, s), 1.44 (9H, s)	230.3- 231.5
119	1647, 1606, 1578, 1504, 1464, 1196, 822	*DMSO-d6: 13.15 (1H, bs), 8.93 (1H, d, J=7.7Hz), 8.48 (1H, d, J=1.6Hz), 8.26 (1H, d, J=2.3Hz), 8.22 (1H, d, J=8.4Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.51 (1H, d, J=2.3Hz), 6.37 (1H, d, J=7.7Hz), 4.93 (2H, s)	350.0 (分解)
120	1605, 1504, 1288, 1194, 1059, 820	*DMSO-d6: 8.95 (1H, d, J=7.6Hz), 8.76 (1H, d, J=1.7Hz), 8.58 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.50 (1H, d, J=1.6Hz), 8.36 (1H, d, J=2.3Hz), 8.22 (1H, d, J=8.2Hz), 7.99~7.94 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=2.3Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 7.49~7.44 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=7.6Hz), 5.39 (2H, s)	262.0 (分解)
121	1599, 1581, 1506, 1473, 1425, 1230	*DMSO-d6: 9.12 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=1.5Hz), 8.24~8.19 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, J=2.2Hz), 7.41~7.35 (2H, m), 7.29~7.23 (2H, m), 7.19~7.13 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.88 (2H, s)	254.0- 258.6
122	1603, 1579, 1512, 1439, 1390, 1308	*DMSO-d6: 10.10 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=1.6Hz), 8.20 (1H, d, J=8.2Hz), 7.98 (1H, d, J=2.2Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 7.49 (1H, d, J=2.2Hz), 7.40~7.35 (2H, m), 7.29~7.23 (2H, m), 7.19~7.12 (1H, m), 3.88 (2H, s)	350.0 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
123	3435, 1605, 1581, 1508, 1470, 1429, 1385	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.45~8.42 (2H, m), 8.24~8.21 (3H, m), 7.66~7.60 (1H, m), 7.58~7.56 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.83 (2H, s), 2.22 (3H, s)	285.3- 286.4
124	1601, 1576, 1504, 1454, 1389, 1271	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.09 (1H, s), 8.46~8.38 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=1.9Hz), 8.16 (1H, d, J=8.2Hz), 7.96~7.89 (1H, m), 7.63~7.54 (2H, m), 7.42~7.45 (1H, m), 3.82 (2H, s), 2.23 (3H, s)	300.0 (分解)
125	1605, 1581, 1508, 1470, 1404, 1385	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.83 (2H, s), 8.42 (1H, d, J=1.6Hz), 8.24~8.22 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.3, 1.6Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4), 3.95 (3H, s), 3.88 (2H, s)	266.6- 272.0
126	3304, 1603, 1572, 1514, 1450, 1437, 1394	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.11 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.82 (2H, s), 8.39 (1H, d, J=1.7Hz), 8.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, d, J=1.9), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 1.7Hz), 7.44 (1H, d, J=1.9), 3.86 (2H, s)	375.0 (分解)
127	3024, 1610, 1510, 1452, 1340, 760	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.17 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.6Hz), 8.46~8.44 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=7.8Hz), 8.11 (1H, d, J=7.8Hz), 7.74~7.63 (3H, m), 7.49 (1H, t, J=7.8Hz), 7.39 (1H, d, J=7.6Hz), 7.21~7.17 (1H, m), 4.07 (2H, s)	167.4- 168.1
128	1643, 1608, 1454, 1333, 754	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.22 (1H, s), 8.68~8.63 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=8.0Hz), 8.38 (1H, d, J=4.8Hz), 8.29 (1H, d, J=7.7Hz), 8.15~8.10 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.8Hz), 7.70 (1H, t, J=8.0Hz), 7.66 (1H, t, J=7.7Hz), 7.48 (1H, t, J=7.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 3.92 (2H, s)	223.5- 224.1
129	3022, 1643, 1599, 1454, 756	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.23 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.8Hz), 8.45 (2H, d, J=5.6Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8Hz), 8.13 (1H, d, J=7.8Hz), 8.12 (1H, d, J=7.8Hz), 7.74~7.64 (2H, m), 7.49 (1H, t, J=7.8Hz), 7.38 (2H, d, J=5.6Hz), 3.93 (2H, s)	193.1- 194.8

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
130	3010, 1600, 1452, 1335, 762	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.18 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.70 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.42 (2H, d, 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.90 (2H, s)	187.9- 188.5
131	3000, 1602, 1454, 1336, 760	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.10 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.70 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.31 (2H, d, 8.6 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.84 (2H, s), 3.69 (3H, s)	148.6- 149.2
132	3192, 1641, 1579, 1562, 1452, 760	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.28 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.18~8.11 (2H, m), 7.69 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.64 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.66 (2H, d, J=8.1 Hz), 3.80 (2H, s)	268.2- 270.3
133	3053, 1707, 1610, 1508, 1277, 760	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.21 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.87 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.67 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.55~7.46 (3H, m), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.04 (2H, s), 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz)	161.7- 162.3
134	3051, 1709, 1643, 1610, 1510, 1335, 758	DMSO-d <sub>6</sub> : 12.79 (1H, bs), 9.23 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.67 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.52~7.47 (3H, m), 3.99 (2H, s)	248.8- 252.9
135	3427, 1641, 1606, 1568, 1454, 756	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.02 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.29 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.14~8.11 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.47 (2H, d, J=8.2 Hz), 4.84 (2H, bs), 3.73 (2H, s)	228.3- 232.6
136	3047, 1641, 1606, 1454, 1333, 762	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.19 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.76~7.63 (2H, m), 7.49 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J=5.3, 1.3 Hz), 7.02~6.88 (2H, m), 4.11 (2H, s)	174.3- 175.2

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz; 無印270MHz)	融点 (°C)
137	3232, 1587, 1512, 1335, 1228, 798, 741	DMSO-d6: 10.49 (1H, bs), 8.93 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=7.6Hz), 8.30 (1H, d, J=7.6Hz), 8.15 (1H, d, J=7.9Hz), 8.06 (1H, d, J=7.9Hz), 7.74~7.62 (2H, m), 7.48 (1H, t, J=7.6Hz), 6.60~6.58 (1H, m), 5.90~5.88 (1H, m), 5.82 (1H, s), 3.87 (2H, s)	255.1- 258.1
138	3273, 1570, 1512, 1335, 1086, 760	DMSO-d6: 11.63 (1H, bs), 9.11 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.3Hz), 8.31 (1H, d, J=7.6Hz), 8.16~8.10 (2H, m), 7.75~7.69 (1H, m), 7.69~7.63 (1H, m), 7.49 (1H, t, J=7.6Hz), 6.95 (1H, s), 6.76 (1H, s), 3.96 (2H, s)	290.9- 292.8
139	1610, 1506, 1452, 1333, 762	DMSO-d6: 8.93 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=6.9Hz), 8.34~8.25 (2H, m), 8.19~8.16 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.3Hz), 7.94~7.91 (1H, m), 7.85~7.76 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=7.6Hz), 7.61~7.38 (6H, m), 4.39 (2H, s)	196.4- 197.2
140	3045, 1643, 1610, 1502, 1452, 1335, 760	DMSO-d6: 9.24 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.6Hz), 8.31 (1H, d, J=7.9Hz), 8.18~8.11 (2H, m), 7.84~7.81 (4H, m), 7.74~7.57 (3H, m), 7.52~7.40 (3H, m), 4.10 (2H, s)	165.7- 167.1
141	1610, 1510, 1454, 1336, 756	DMSO-d6: 9.31 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=1.7Hz), 8.59~8.57 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=7.6Hz), 8.25 (1H, d, J=1.7Hz), 8.19~8.07 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=8.3Hz), 7.92~7.86 (1H, m), 7.74~7.65 (3H, m), 7.57~7.47 (2H, m), 4.12 (2H, s)	231.5- 232.4
142	3379, 1608, 1510, 1452, 1109, 758, 744	DMSO-d6: 10.81 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=7.3Hz), 8.26 (1H, d, J=7.9Hz), 8.15 (1H, d, J=7.9Hz), 8.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.72~7.69 (2H, m), 7.68~7.57 (1H, m), 7.47~7.36 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=7.9Hz), 7.20 (1H, s), 7.06~6.93 (2H, m), 4.02 (2H, s)	153.6- 155.6
143	3055, 2924, 1738, 1643, 1610, 1506, 1454, 760	CDC13: 8.33 (1H, d, J=7.9Hz), 8.23 (1H, d, J=7.6Hz), 8.15 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=7.6Hz), 7.71~7.53 (3H, m), 7.41 (1H, t, J=7.6Hz), 2.57~2.54 (2H, m), 1.83~1.68 (6H, m), 1.32~1.02 (5H, m)	oil

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
144	3059, 2997, 1608, 1508, 754	DMSO-d6: 8.97 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.6Hz), 8.18 (1H, d, J=7.3Hz), 8.16 (1H, d, J=7.6Hz), 7.71 (1H, t, J=7.6Hz), 7.66 (1H, t, J=7.3Hz), 7.48 (1H, t, J=7.6Hz), 2.53~2.40 (2H, m), 1.24~1.09 (1H, m), 0.53~0.47 (2H, m), 0.29~0.24 (2H, m)	148.3- 151.0
145	1643, 1616, 1452, 762	DMSO-d6: 9.43 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.5Hz), 8.32 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, d, J=6.8Hz), 7.91~7.88 (2H, m), 7.79 (1H, t, J=7.5Hz), 7.70~7.63 (2H, m), 7.57~7.49 (3H, m)	287.0- 289.0
146	3363, 1641, 1564, 1452, 1223, 1171, 760	DMSO-d6: 9.13 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=7.6Hz), 8.31 (1H, d, J=7.6Hz), 8.10 (1H, d, J=7.6Hz), 7.71 (1H, t, J=7.6Hz), 7.66 (1H, t, J=7.6Hz), 7.58~7.46 (3H, m), 7.30~7.15 (3H, m), 5.99~5.93 (2H, m)	202.0- 206.3
147	3294, 1601, 1500, 1437, 1317, 758	DMSO-d6: 9.06 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.33 (1H, d, J=7.5Hz), 8.29~8.25 (2H, m), 7.74 (1H, t, J=7.9Hz), 7.64 (1H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, t, J=7.5Hz), 7.31~7.26 (4H, m), 6.87~6.82 (1H, m)	207.8- 210.3
148	3047, 1639, 1603, 1502, 1479, 1452, 1350, 750	DMSO-d6: 9.31 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.33 (1H, d, J=7.9Hz), 8.23 (1H, d, J=7.9Hz), 8.16 (1H, d, J=7.6Hz), 7.74 (1H, t, J=7.6Hz), 7.69~7.61 (1H, m), 7.54~7.47 (1H, m), 7.14 (2H, t, J=7.3Hz), 6.83~6.62 (3H, m), 3.28 (3H, s)	166.3- 170.8
149	3051, 1608, 1321, 1304, 1238, 766, 746	DMSO-d6: 9.44 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.9Hz), 8.22~8.18 (2H, m), 7.79~7.73 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.6, 7.3Hz), 7.33~7.28 (2H, m), 7.28~6.99 (3H, m)	210.0- 211.3
150	3051, 1618, 1506, 1450, 1227, 716	DMSO-d6: 9.71 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.33~8.26 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=7.9Hz), 7.78 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.6, 7.2Hz)	248.2- 250.1

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
151	1643, 1610, 1566, 1510, 1454, 1227, 762	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.89 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.16 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.76~7.70 (1H, m), 7.64 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.52~7.46 (1H, m), 4.93~4.81 (1H, m), 1.94~1.53 (2H, m), 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz)	87.3 (分解)
152	1612, 1572, 1510, 1309, 756	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.03 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.18~8.10 (2H, m), 7.74~7.63 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.8, 7.3 Hz), 2.15 (3H, s)	300.0 (分解)
153	1608, 1504, 1306, 1134, 762	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.40 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.20~8.12 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.77~7.66 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J=7.8, 7.3 Hz), 5.34 (2H, s)	228.8 (分解)
154	1593, 1508, 1464, 1228, 752	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.46 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.8 Hz), 3.95 (3H, s), 3.91 (2H, s)	192.9- 193.7
155	3533, 3398, 1568, 1516, 1394, 1319, 1296	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.07 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.38 (1H, bs), 8.24 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.3, 7.3 Hz), 7.47~7.41 (2H, m), 7.30~7.26 (1H, m), 3.89 (2H, s)	306.5 (分解)
156	1755, 1599, 1572, 1508, 1458, 1190	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.40~8.38 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J=7.8, 7.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.9 Hz), 3.92 (2H, s), 2.37 (3H, s)	208.5- 213.7
157	1753, 1606, 1585, 1508, 1460, 746	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 8.34~8.16 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.81~7.40 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.9 Hz), 5.00 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.90 (2H, s), 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz)	256.7 (分解)



表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
164	1755, 1597, 1508, 1308, 1186, 787	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, s), 8.37~8.20 (2H, m), 8.10~8.07 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 7.54 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 5.02 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=6.8Hz), 2.12 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=6.8Hz)	130.9 (分解)
165	3500, 3080, 1734, 1566, 1475, 1308, 1215, 785	DMSO-d <sub>6</sub> : 13.13 (1H, bs), 8.96 (1H, s), 8.29~8.23 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, t, J=7.3Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47~7.42 (1H, m), 4.92 (2H, s), 2.13 (3H, s)	261.0 (分解)
166	1649, 1603, 1512, 1466, 1304, 1018	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.33 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2Hz), 8.15 (1H, d, J=7.8Hz), 7.93 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 7.56 (1H, d, J=2.2Hz), 7.50 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 5.34 (2H, s), 3.96 (3H, s)	259.7 (分解)
167	3300, 1572, 1508, 1458, 1398, 1304	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.17 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=7.3Hz), 8.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz), 7.93 (1H, s), 7.67~7.62 (1H, m), 7.50~7.44 (2H, m), 5.31 (2H, s)	300.0 (分解)
168	1749, 1649, 1612, 1506, 1234, 1223	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.40 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=7.3Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 7.94 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.75~7.48 (2H, m), 5.34 (2H, s), 2.37 (3H, s)	224.8 (分解)
169	3035, 1612, 1508, 1203, 1084, 816, 744	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.93 (1H, d, J=7.6Hz), 8.27 (1H, d, J=8.1Hz), 8.19 (1H, d, J=2.2Hz), 8.12 (1H, d, J=8.1Hz), 7.64 (1H, t, J=8.1Hz), 7.54 (1H, d, J=2.2Hz), 7.46 (1H, t, J=8.1Hz), 6.36 (1H, d, J=7.6Hz), 3.97 (3H, s)	226.3- 228.4
170	1601, 1516, 1450, 1290, 818, 737	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.11 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.23 (1H, d, J=7.3Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.96 (1H, d, J=2.0Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.3, 7.3Hz), 7.47~7.42 (2H, m), 6.32 (1H, d, J=7.6Hz)	276.9 (分解)
171	1641, 1614, 1601, 1554, 1504, 1288, 818, 741	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.01 (1H, d, J=7.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.7Hz), 8.32 (1H, d, J=7.6Hz), 8.16 (1H, d, J=8.1Hz), 8.02 (1H, d, J=1.7Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.1, 7.6Hz), 7.50 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 6.43 (1H, d, J=7.8Hz)	264.6- 266.2

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
172	3059, 2924, 1643, 1612, 1574, 1506, 1452, 1333	DMSO-d6: 9.04 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.3, 7.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J=7.8, 7.3 Hz), 2.14 (3H, s)	278.8- 281.0
173	2226, 1618, 1603, 1502, 1471, 1460, 820, 743	DMSO-d6: 9.09 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.05 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.77~7.71 (1H, m), 7.59~7.54 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=7.6 Hz)	300.0<
174	3342, 3200, 1664, 1593, 1504, 1288	DMSO-d6: 9.07~9.04 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.38~8.35 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.69 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64~7.45 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=7.8 Hz)	300.0<
175	1714, 1614, 1508, 1194, 1088	DMSO-d6: 13.35 (1H, bs), 9.09 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.68 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.72~7.49 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=7.8 Hz)	375.0<
176	1724, 1645, 1616, 1605, 1506, 1261, 766	DMSO-d6: 9.08~9.04 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.46 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.74~7.68 (1H, m), 7.56~7.51 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.00 (3H, s)	255.9 (分解)
177	1641, 1581, 1508, 1290, 1240, 746	DMSO-d6: 9.00 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1H, s), 7.68~7.61 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.3, 7.3 Hz), 6.41 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.53 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.81 (2H, d, J=5.7 Hz)	164.3- 169.3
178	1614, 1570, 1506, 1471, 1331, 798, 721	DMSO-d6: 9.24 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.70 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.48~7.37 (1H, m), 3.95 (2H, s)	274.7 (分解)
179	3365, 1643, 1560, 1514, 1466, 1313	DMSO-d6: 9.03 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.09~8.01 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.30~7.25 (2H, m), 5.62 (2H, s), 3.88 (2H, s)	246.5 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
180	1614, 1552, 1500, 1329, 816, 741	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.99 (1H, d, J=7.3Hz), 8.76 (1H, d, J=2.0Hz), 8.30 (1H, d, J=7.3Hz), 8.15~8.13 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=2.0Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.3, 7.3Hz), 7.49 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 6.42 (1H, d, J=7.3Hz)	294.2 (分解)
181	3370, 1637, 1560, 1508, 1466, 1252, 824, 743	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.82 (1H, d, J=7.8Hz), 8.13 (1H, d, J=7.8Hz), 8.07 (1H, d, J=7.8Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 7.61~7.55 (1H, m), 7.45~7.39 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=2.0Hz), 6.25 (1H, d, J=7.8Hz), 5.64 (2H, s)	182.3- 190.3
182	3305, 1595, 1551, 1481, 1458, 1288, 808, 741	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.82 (1H, d, J=7.6Hz), 8.18 (1H, d, J=7.8Hz), 8.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.80 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 7.45~7.40 (1H, m), 7.16 (1H, s), 6.26 (1H, d, J=7.6Hz), 6.20~6.15 (1H, m), 3.20~3.14 (2H, m), 1.71~1.63 (2H, m), 1.01 (3H, t, J=7.3Hz)	145.7 (分解)
183	3307, 3050, 1645, 1605, 1250, 816, 740	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.42 (1H, bs), 8.97 (1H, d, J=7.8Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 8.31~8.30 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=7.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.68~7.41 (2H, m), 6.37 (1H, d, J=7.8Hz), 2.15 (3H, s)	353.8 (分解)
184	3433, 1645, 1597, 1576, 1504, 1448, 1329	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.22 (1H, s), 8.64~8.58 (3H, m), 8.39 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.17~8.09 (2H, m), 7.87~7.71 (3H, m), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 3.91 (2H, s)	278.1 (分解)
185	2904, 1593, 1462, 1228, 1065, 758	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.17 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=7.3Hz), 8.38 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=7.8Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, d, J=7.8Hz), 7.69 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 7.31~7.23 (2H, m), 3.97~3.85 (5H, m)	210.1 (分解)
186	3433, 3142, 3091, 1641, 1562, 1500, 1448, 1327	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.74 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.48~8.45 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=7.8Hz), 7.95~7.91 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 7.62 (1H, d, J=2.2Hz), 7.44~7.40 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 3.94 (2H, s)	282.4 (分解)
187	1645, 1618, 1510, 1452, 1323, 798	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.02 (1H, d, J=7.8Hz), 8.62~8.59 (2H, m), 8.17~8.14 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=8.5, 2.2Hz), 7.78~7.72 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=7.8Hz)	265.5 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
188	3028, 1643, 1504, 1225, 1036, 810	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, d, J=7.8Hz), 8.53 (1H, d, J=7.8Hz), 8.11 (1H, d, J=7.8Hz), 8.06 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (1H, d, J=2.6Hz), 7.70 (1H, t, J=7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.6Hz), 6.38 (1H, d, J=7.8Hz), 3.91 (3H, s)	175.0 (分解)
189	3396, 3101, 1579, 1497, 1450, 1209, 1190	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.89 (1H, d, J=7.8Hz), 8.47 (1H, d, J=7.6Hz), 8.12 (1H, d, J=7.8Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 7.71 (1H, dd, J=7.8, 7.6Hz), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.39 (1H, d, J=7.8Hz)	290.0 (分解)
190	3039, 1647, 1610, 1581, 1506, 1450, 1327	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.02 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=7.6Hz), 8.46 (1H, s), 8.20~8.13 (2H, m), 7.75~7.68 (2H, m), 2.13 (3H, s)	296.8- 297.7
191	3097, 1649, 1612, 1581, 1504, 1450, 1327, 783	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.39 (1H, s), 8.63~8.60 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.23~8.16 (2H, m), 7.93 (1H, s), 7.80~7.72 (2H, m), 5.33 (2H, s)	293.3- 296.9
192	1645, 1599, 1506, 1450, 1309	CDCI <sub>3</sub> : 8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=7.8Hz), 8.24 (1H, d, J=8.3Hz), 8.08 (1H, d, J=1.8Hz), 7.74~7.62 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J=8.3, 1.8Hz), 3.78 (4H, dd, J=4.9, 4.4Hz), 3.67 (2H, s), 2.65 (4H, dd, J=4.9, 4.4Hz)	231.9- 233.8
193	3047, 1641, 1612, 1556, 1502, 1325, 798	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.02 (1H, d, J=7.8Hz), 8.60 (1H, d, J=7.3Hz), 8.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.21~8.15 (2H, m), 7.75~7.72 (2H, m), 6.44 (1H, d, J=7.8Hz)	266.6- 269.3
194	1668, 1608, 1504, 1333, 1228, 814	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.28 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.69~8.66 (2H, m), 8.40~8.38 (1H, m), 8.30~8.21 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=7.8Hz), 7.81~7.73 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 3.93 (2H, s), 2.74 (3H, s)	104.3- 106.1
195	1647, 1614, 1506, 1335, 1257, 1230, 768	DMSO-d <sub>6</sub> : 13.13 (1H, bs), 9.27 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.70~8.66 (2H, m), 8.40~8.39 (1H, m), 8.27~8.19 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.81~7.78 (1H, m), 7.74 (1H, t, J=7.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 3.93 (2H, s)	300.0<

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点(°C)
196	1672, 1610, 1504, 1425, 1342, 1236, 762	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.18 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=7.7Hz), 8.27~8.18 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=7.7Hz), 7.73 (1H, t, J=7.7Hz), 7.41 (2H, d, J=7.3Hz), 7.28 (2H, t, J=7.3Hz), 7.20~7.14 (1H, m), 3.91 (2H, s), 2.73 (3H, s)	244.5- 245.3
197	2926, 1707, 1560, 1506, 1246, 1223, 1176, 766	DMSO-d <sub>6</sub> : 13.09 (1H, bs), 9.17 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=7.6Hz), 8.25~8.17 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=7.6Hz), 7.72 (1H, t, J=7.6Hz), 7.41 (2H, d, J=7.3Hz), 7.27 (2H, t, J=7.3Hz), 7.18 (1H, t, J=7.3Hz), 3.91 (2H, s)	278.4 (分解)
198	2950, 2880, 1608, 1504, 1338, 1115, 764	CDCl <sub>3</sub> : 8.78 (1H, d, J=1.5Hz), 8.41 (1H, d, J=7.3Hz), 8.34 (1H, d, J=7.3Hz), 8.29~8.20 (1H, m), 8.01 (1H, s), 7.78~7.66 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45~7.23 (5H, m), 4.06 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.86~3.83 (4H, m), 2.73~2.62 (4H, m)	7モルファス
199	1643, 1583, 1568, 1508, 1325, 764	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.5Hz), 8.30~8.25 (1H, m), 8.13~8.06 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=7.5Hz), 7.63 (1H, d, J=8.2Hz), 7.40 (2H, d, J=7.6Hz), 7.27 (2H, t, J=7.6Hz), 7.16 (1H, t, J=7.6Hz), 5.38 (1H, d, J=3.7Hz), 5.00~4.80 (1H, m), 3.91 (2H, s), 1.44 (3H, d, J=6.6Hz)	145.0- 149.0
200	1676, 1653, 1614, 1504, 1335, 1236, 795	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.03 (1H, d, J=7.6Hz), 8.92 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=7.6Hz), 8.30~8.23 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=7.6Hz), 7.75 (1H, t, J=7.6Hz), 6.46 (1H, d, J=7.6Hz), 2.73 (3H, s)	263.3 (分解)
201	1701, 1589, 1508, 1219, 1188, 768	DMSO-d <sub>6</sub> : 13.11 (1H, bs), 9.07 (1H, d, J=7.8Hz), 8.93 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=7.6Hz), 8.25~8.24 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=7.6Hz), 7.76 (1H, t, J=7.6Hz), 6.47 (1H, d, J=7.8Hz)	360.0<
202	1686, 1643, 1610, 1502, 1294, 1194, 1107	CDCl <sub>3</sub> : 8.79 (1H, d, J=1.0Hz), 8.37~8.28 (4H, m), 7.77~7.69 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=7.8Hz), 3.96 (2H, s), 3.81 (4H, t, J=4.6Hz), 2.69 (4H, t, J=4.6Hz)	188.1- 194.0

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
203	2950, 1643, 1593, 1458, 1271, 789, 716	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.18 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=1.7Hz), 8.38 (1H, d, J=4.7. 1.7Hz), 8.16~8.12 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=7.8Hz), 7.63 (1H, t, J=7.9), 7.47 (1H, t, J=7.9Hz), 7.40 (1H, d, J=9.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.7Hz), 4.18 (3H, s), 3.90 (2H, s)	207.2 (分解)
204	1643, 1560, 1525, 1446, 1321, 1281, 750	DMSO-d <sub>6</sub> : 11.64 (1H, bs), 9.14 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.46~8.35 (1H, m), 8.17~8.10 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 7.86~7.72 (1H, m), 7.59 (1H, t, J=7.1Hz), 7.46 (1H, t, J=7.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 7.15 (1H, d, J=8.8Hz), 3.89 (2H, s)	339.7 (分解)
205	1759, 1649, 1612, 1458, 1329, 1192, 754	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.23 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.0Hz), 8.40~8.38 (1H, m), 8.20~8.12 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=7.6Hz), 7.78 (1H, dt, J=7.8, 2.0Hz), 7.69 (1H, t, J=7.6Hz), 7.53~7.47 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 3.9Hz), 3.92 (2H, s), 2.58 (3H, s)	247.8 (分解)
206	1645, 1587, 1581, 1460, 1296, 1207, 1111	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.18 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=4.4Hz), 8.24 (1H, d, J=7.3Hz), 8.15~8.08 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.3Hz), 7.64 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 7.50 (1H, dd, J=7.8, 7.3Hz), 7.32~7.25 (2H, m), 5.23 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.0Hz), 3.91 (2H, s), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz)	231.5 (分解)
207	3050, 1639, 1593, 1460, 1261, 789	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.12~8.09 (3H, m), 7.58 (1H, t, J=8.3Hz), 7.45 (1H, t, J=8.3Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 6.34 (1H, d, J=7.8Hz), 4.17 (3H, s)	210.8 (分解)
208	1632, 1568, 1446, 1308, 1186, 810	DMSO-d <sub>6</sub> : 11.66 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=7.8Hz), 8.20~8.12 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61~7.42 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=8.3Hz), 6.34 (1H, d, J=7.8Hz)	360.0 (分解)
209	1759, 1651, 1616, 1458, 1194, 746	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.03 (1H, d, J=7.8Hz), 8.21~8.14 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=7.6Hz), 7.69 (1H, t, J=7.6Hz), 7.53~7.47 (2H, m), 6.44 (1H, d, J=7.8Hz), 2.59 (3H, s)	239.6 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
210	1643, 1595, 1570, 1508, 1470, 1338, 1273	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.17 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.5Hz), 8.45 (1H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.7, 1.7Hz), 8.21 (1H, d, J=7.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J=8.0, 1.7, 1.5Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.2, 7.4Hz), 7.44 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 4.7Hz), 7.23 (1H, d, J=8.3Hz), 3.96 (3H, s), 3.86 (2H, s)	215.1 (分解)
211	1664, 1560, 1504, 1464, 1273, 760	DMSO-d <sub>6</sub> : 12.04 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.43~8.40 (2H, m), 8.25~8.12 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.63~7.54 (1H, m), 7.49 (1H, t, J=7.3Hz), 7.31 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 7.04 (1H, d, J=8.3Hz), 3.98 (2H, s)	236.2 (分解)
212	1759, 1645, 1614, 1508, 1456, 1213, 760	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.23 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.8Hz), 8.39 (1H, d, J=4.9Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.73~7.62 (1H, m), 7.58~7.44 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 3.89 (2H, s), 2.37 (3H, s)	240.2 (分解)
213	1637, 1578, 1506, 1466, 1261	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.44 (1H, d, J=8.3Hz), 8.19 (1H, d, J=7.8Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.57~7.51 (1H, m), 7.46~7.40 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=8.3Hz), 6.32 (1H, d, J=7.6Hz), 3.98 (3H, s)	57.3- 60.6
214	1664, 1491, 1468, 1265, 1219, 829, 733	DMSO-d <sub>6</sub> : 12.13 (1H, s), 9.20 (1H, d, J=7.8Hz), 8.43 (1H, d, J=8.3Hz), 8.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.60~7.47 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 6.57 (1H, d, J=7.8Hz)	238.2 (分解)
215	1761, 1639, 1612, 1504, 1454, 1190, 1026, 744	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.03 (1H, d, J=7.8Hz), 8.56 (1H, d, J=8.3Hz), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.69~7.46 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=8.3Hz), 6.36 (1H, d, J=7.8Hz), 2.38 (3H, s)	178.1 (分解)
216	1643, 1572, 1460, 1286, 1246, 1055, 748	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.98 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=1.7Hz), 8.51 (1H, d, J=7.6Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.6, 1.7Hz), 8.14 (1H, d, J=7.9Hz), 7.88 (1H, d, J=7.6Hz), 7.78~7.75 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=7.6Hz), 7.43 (1H, t, J=7.9Hz), 7.33~7.29 (2H, m), 4.06 (3H, s), 3.95 (2H, s)	214.1- 216.3

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
217	1641, 1558, 1458, 1329, 1286, 764	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.87 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=1.7Hz), 8.48 (1H, d, J=7.7Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.14 (1H, d, J=7.6Hz), 7.77~7.73 (2H, m), 7.70 (1H, t, J=7.7Hz), 7.32~7.26 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=7.6Hz), 3.95 (2H, s)	300.0 (分解)
218	1770, 1599, 1572, 1431, 1186, 1146, 760	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.66~8.62 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=7.5Hz), 8.45 (1H, dd, J=4.7, 1.5Hz), 8.42 (1H, s), 8.22~8.17 (2H, m), 7.80~7.73 (2H, m), 7.51~7.45 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.8, 4.7Hz), 3.97 (2H, s), 2.35 (3H, s)	180.0- 183.6
219	1751, 1593, 1566, 1431, 1335, 1215, 762	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.30 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=7.3Hz), 8.39~8.38 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=8.0Hz), 7.95 (1H, d, J=7.3Hz), 7.76~7.71 (2H, m), 7.42 (1H, t, J=8.0Hz), 7.36~7.25 (2H, m), 5.14 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2Hz), 3.93 (2H, s), 1.23 (3H, t, J=7.2Hz)	248.1 (分解)
220	1641, 1618, 1497, 1454, 1284, 1188, 1016, 770	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.96 (1H, d, J=7.9Hz), 8.54 (1H, d, J=7.7Hz), 8.13 (1H, d, J=7.8Hz), 7.90 (1H, d, J=7.7Hz), 7.73 (1H, d, J=7.7Hz), 7.45 (1H, d, J=7.8Hz), 7.33 (1H, d, J=7.8Hz), 6.38 (1H, d, J=7.9Hz), 4.10 (3H, s)	230.4- 232.7
221	1639, 1560, 1502, 1456, 1292, 1188, 775	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.95 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=7.7Hz), 8.49 (1H, d, J=7.7Hz), 8.12 (1H, d, J=7.7Hz), 7.77~7.68 (2H, m), 7.30 (1H, t, J=7.9Hz), 7.10 (1H, d, J=7.9Hz), 6.37 (1H, d, J=7.7Hz)	300.0 (分解)
222	1767, 1649, 1626, 1458, 1435, 1184, 771	*DMSO-d <sub>6</sub> : 8.70 (1H, d, J=7.9Hz), 8.59 (1H, d, J=7.7Hz), 8.22 (1H, dd, J=6.0, 3.0Hz), 8.16 (1H, d, J=7.7Hz), 7.76 (1H, t, J=7.7Hz), 7.52~7.50 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=7.9Hz), 2.09 (3H, s)	210.1- 212.4
223	1749, 1643, 1622, 1497, 1458, 1234, 773	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, d, J=7.9Hz), 8.54 (1H, d, J=7.6Hz), 8.14 (1H, d, J=7.9Hz), 7.93 (1H, d, J=7.6Hz), 7.73 (1H, t, J=7.6Hz), 7.44~7.39 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.1Hz), 6.40 (1H, d, J=7.9Hz), 5.13 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz)	200.2- 202.6



表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
224	1624, 1612, 1514, 1470, 1244, 756	DMSO-d6: 9.24 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.40~8.37 (2H, m), 8.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.80~7.75 (1H, m), 7.65 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.31~7.27 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.5, 2.3 Hz), 3.95 (3H, s), 3.91 (2H, s)	207.2 (分解)
225	3050, 1614, 1498, 1448, 1279, 1232, 827	DMSO-d6: 10.25 (1H, bs), 9.11 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.41~8.28 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 7.82~7.74 (1H, m), 7.62 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.32~7.25 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 3.90 (2H, s)	335.0 (分解)
226	1755, 1647, 1616, 1510, 1444, 1215, 762	DMSO-d6: 9.17 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.40~8.38 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.79~7.68 (2H, m), 7.31~7.25 (2H, m), 3.90 (2H, s), 2.38 (3H, s)	223.1 (分解)
227	1751, 1610, 1514, 1468, 1230, 1200	DMSO-d6: 9.20 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.42~8.37 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.8, 4.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 4.97 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.91 (2H, s), 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz)	128.3- 133.0
228	3080, 3020, 2825, 1649, 1614, 1516, 1232, 791	*DMSO-d6: 9.02 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.40 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 6.42 (1H, d, J=7.7 Hz), 3.93 (3H, s)	254.5 (分解)
229	1628, 1587, 1448, 1215, 797	DMSO-d6: 10.19 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06~7.96 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94~6.90 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=7.3 Hz)	375.0 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
230	3053, 1751, 1614, 1508, 1194, 1161, 767	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.96 (1H, d, J=7.8Hz), 8.53 (1H, d, J=7.6Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6Hz), 8.11 (1H, d, J=7.6Hz), 8.06 (1H, d, J=2.1Hz), 7.73 (1H, t, J=7.6Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.6, 2.1Hz), 6.43 (1H, d, J=7.8Hz), 2.37 (3H, s)	257.2 (分解)
231	1759, 1614, 1514, 1209, 1196, 1097, 793	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.98 (1H, d, J=7.8Hz), 8.41 (1H, d, J=7.8Hz), 8.17 (1H, d, J=8.6Hz), 8.02 (1H, d, J=7.8Hz), 7.88 (1H, d, J=2.3Hz), 7.67 (1H, t, J=7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 6.42 (1H, d, J=7.8Hz), 4.95 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.2Hz), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz)	163.1- 168.6
232	1608, 1572, 1487, 1458, 1267, 1078, 779	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.4Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.6, 1.5Hz), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.04 (1H, d, J=7.8Hz), 7.79~7.75 (1H, m), 7.75~7.53 (3H, m), 7.27 (1H, dd, J=7.8, 4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8Hz), 4.06 (3H, s), 3.89 (2H, s)	218.8 (分解)
233	2981, 1597, 1574, 1483, 1454, 1284, 748	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.79 (1H, bs), 9.17 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.39~8.32 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=7.7Hz), 7.78 (1H, d, J=7.6Hz), 7.66 (1H, t, J=7.7Hz), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz), 7.46 (1H, t, J=8.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 6.91 (1H, d, J=8.1Hz), 3.91 (2H, s)	295.6 (分解)
234	1755, 1614, 1462, 1227, 1200, 754	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.24 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.0Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.28 (1H, d, J=7.9Hz), 8.14 (1H, d, J=7.9Hz), 8.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.78 (1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.70 (2H, t, J=7.9Hz), 7.31~7.26 (2H, m), 3.92 (2H, s), 2.51 (3H, s)	217.3 (分解)
235	1605, 1570, 1508, 1485, 1464, 1279, 1146	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.0Hz), 8.38 (1H, dd, J=5.0, 1.5Hz), 8.23 (1H, d, J=2.4Hz), 8.22~8.08 (2H, m), 7.78~7.74 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, ddd, J=9.0, 9.0, 2.5Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 3.95 (3H, s), 3.90 (2H, s)	251.4- 255.7

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
236	1583, 1576, 1564, 1508, 1471, 1389, 1335	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.10 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.40~8.39 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.10 (1H, dd, J=9.0, 4.1Hz), 7.99 (1H, d, J=2.2Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.54~7.46 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=2.2Hz), 7.31 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 3.89 (2H, s)	306.2 (分解)
237	1605, 1574, 1508, 1483, 1336, 1196, 1186	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.22 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.41~8.37 (2H, m), 8.21~8.14 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz), 7.79~7.75 (1H, m), 7.57 (1H, ddd, J=9.3, 9.3, 2.4Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 3.91 (2H, s), 2.37 (3H, s)	226.8 (分解)
238	2970, 1751, 1481, 1333, 1200, 1142	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.23 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz), 8.40~8.38 (2H, m), 8.27~8.13 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=5.9, 2.0Hz), 7.58 (1H, ddd, J=11.7, 8.8, 2.4Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.6, 4.7Hz), 3.91 (2H, s), 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.65 (2H, m), 1.03 (3H, t, J=7.3Hz)	221.1- 217.1
239	1649, 1593, 1556, 1506, 1485, 1462, 1275	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.20 (1H, d, J=2.2Hz), 8.17~8.02 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.2Hz), 7.54~7.46 (1H, m), 6.34 (1H, d, J=7.6Hz), 3.96 (3H, s)	233.3- 239.1
240	1655, 1603, 1477, 1437, 1402, 1277, 1194	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.20 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.8Hz), 8.17~8.11 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53~7.41 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=7.8Hz)	360.0<
241	1761, 1593, 1500, 1190, 841	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.01 (1H, d, J=7.6Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 8.23~8.17 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 7.60~7.52 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=7.6Hz), 2.39 (3H, s)	267.8 (分解)
242	1751, 1597, 1504, 1487, 1273, 1194, 1151	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.02 (1H, d, J=7.8Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0Hz), 8.24~8.19 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.0Hz), 7.56 (1H, ddd, J=9.3, 9.3, 2.4Hz), 6.42 (1H, d, J=7.8Hz), 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 1.73 (2H, qt, J=7.3, 7.3Hz), 1.04 (3H, t, J=7.3Hz)	194.5 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
243	1608, 1579, 1506, 1477, 1433, 1423, 1333	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.14 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.26 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.81~7.74 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.2, 0.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.2, 4.9 Hz), 3.95 (3H, s), 3.90 (2H, s)	221.7- 225.6
244	3317, 1581, 1510, 1454, 1425, 1392, 1331	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.15 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.47~8.36 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.72~7.64 (1H, m), 7.54~7.48 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=7.6, 4.4 Hz), 3.91 (2H, s)	300.0<
245	1751, 1606, 1581, 1504, 1477, 1331, 1192	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.16 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.7, 1.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.78~7.70 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.30~7.25 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.90 (2H, s), 1.23 (3H, t, J=7.3 Hz)	194.4- 197.1
246	3061, 1653, 1606, 1556, 1504, 1475, 1325, 814	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.94 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.44 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.96 (3H, s)	261.3- 263.6
247	3078, 1651, 1601, 1508, 1454, 1429, 1400, 1327, 1190	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.18 (1H, bs), 8.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.33 (1H, d, J=7.8 Hz)	300.0<
248	2966, 1597, 1570, 1508, 1452, 1333	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.13 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78~7.75 (1H, m), 7.53~7.49 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.7 Hz), 3.95 (3H, s), 3.90 (2H, s), 2.80 (2H, q, J=7.7 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.7 Hz)	143.1- 144.6

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
249	3446, 1605, 1504, 1433, 1325	*DMSO-d <sub>6</sub> : 10.06 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.38~8.37 (1H, m), 8.08 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, d, J=2.0Hz), 7.74~7.70 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.0, 4.9Hz), 3.88 (2H, s), 2.81~2.78 (2H, m), 1.29 (3H, t, J=7.5Hz)	247.0- 249.4
250	1755, 1605, 1587, 1566, 1504, 1323, 1198	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.7Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.24 (1H, d, J=2.3Hz), 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.3Hz), 7.77 (1H, d, J=8.0Hz), 7.53~7.49 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=2.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.0, 4.9Hz), 5.01 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.2Hz), 3.90 (2H, s), 2.80 (2H, q, J=7.6Hz), 1.30 (3H, t, J=7.6Hz), 1.23 (3H, t, J=7.2Hz)	146.7- 147.5
251	1585, 1566, 1508, 1483, 1327, 1234, 714	*DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=2.0Hz), 8.64 (1H, d, J=2.1Hz), 8.57 (1H, dd, J=5.0, 2.0Hz), 8.38 (1H, dd, J=5.0, 2.1Hz), 8.30 (1H, d, J=2.2Hz), 8.13 (1H, d, J=1.6Hz), 8.01 (1H, d, J=8.3Hz), 7.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.77 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, d, J=2.2Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.3, 1.6Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.0, 5.0Hz), 7.28 (1H, d, J=8.0, 5.0Hz), 5.38 (2H, s), 3.90 (2H, s), 2.80 (2H, q, J=7.6Hz), 1.30 (3H, t, J=7.6Hz)	163.0- 163.4
252	3010, 1589, 1568, 1510, 1489, 1147, 700	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.09 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.0Hz), 8.38~8.36 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.0Hz), 8.00 (1H, d, J=9.3Hz), 7.90 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78~7.74 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=2.0Hz), 7.54~7.51 (2H, m), 7.45~7.22 (5H, m), 5.32 (2H, s), 3.90~3.89 (5H, m)	192.7- 196.4
253	1560, 1485, 1284, 1211, 839	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.08 (1H, bs), 9.05 (1H, s), 8.66~8.58 (1H, m), 8.37 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.00~7.95 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=2.4Hz), 7.77~7.73 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.27 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 3.93~3.81 (5H, m)	287.7 (分解)



表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
254	1724, 1605, 1508, 1308, 1205, 1028	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.10 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.38 ~8.37 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=2.4Hz), 8.0 1 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=2.4Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4H z), 7.29~7.23 (2H, m), 5.00 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 3.90 (3H, s), 3.89 (2H, s ) , 1.23 (3H, t, J=7.2Hz)	178.7- 182.7
255	3002, 1608, 1589, 1508, 1485, 1282, 1217, 816	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.86 (1H, d, J=7.6Hz), 8.30 (1H , d, J=2.0Hz), 8.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.88 (1H, d, J=2.7Hz), 7.63~7.32 (6H, m), 7.2 1 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 6.30 (1H, d, J=7. 6Hz), 5.33 (2H, s), 3.90 (3H, s)	159.4 (分解)
256	1585, 1485, 1450, 1281, 825	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.08 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=7. 8Hz), 8.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, d, J =2.4Hz), 7.85 (1H, d, J=2.4Hz), 7.49~7. 42 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6. 26 (1H, d, J=7.8Hz), 3.89 (3H, s)	328.6 (分解)
257	2950, 1585, 1466, 1288, 1213, 1034, 789	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.04 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=1.5Hz), 8.15 (1H, d, J=1.5Hz), 7 .96 (1H, d, J=8.8Hz), 7.86 (1H, d, J=2.0Hz ) , 7.77 (1H, d, J=7.3Hz), 7.51 (1H, d, J=1. 5Hz), 7.30~7.19 (2H, m), 4.02~3.78 (8H , m)	206.3 (分解)
258	3103, 1558, 1497, 1448, 1327, 1201, 1151	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.17 (1H, s), 9.85 (1H, s), 9.0 5 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=1.5Hz), 8.38~8. 30 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=2.0Hz), 7.88 (1H , d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz), 7.55 (1H, d, J=2.3Hz), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7 .28 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 7.07 (1H, dd, J =8.8, 2.3Hz), 3.87 (2H, s)	300<
259	1759, 1572, 1479, 1209, 1182, 1134	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.24 (1H, s), 8.67~8.64 (1H, m ) , 8.40~8.37 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=8.8H z), 8.11 (1H, d, J=2.0Hz), 7.86 (1H, d, J=2 .0Hz), 7.78 (1H, d, J=7.8Hz), 7.47 (1H, dd , J=8.8, 2.0Hz), 7.31~7.27 (1H, m), 3.92 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.36 (3H, s)	131.9- 137.1
260	3028, 1579, 1489, 1219, 1034, 702	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.98 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.97 (1H, d, J=9.3Hz), 7.87 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.53 (1H, d, J=2.2Hz), 7.38 (2H, d , J=6.8Hz), 7.29~7.18 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.89 (2H, s)	182.9- 187.0

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
261	3300, 1558, 1450, 1392, 1319, 1200, 700	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.20~9.41 (2H, m), 8.92 (1H, s), 7.89~7.86 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.38~7.35 (2H, m), 7.28~7.23 (2H, m), 7.18~7.12 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 3.87 (2H, s)	350.0<
262	3398, 1647, 1587, 1284, 1200, 1030, 818	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.82 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 6.29 (1H, d, J=7.6 Hz), 3.96 (3H, s), 3.90 (3H, s)	195.0- 197.2
263	3066, 1547, 1471, 1452, 1406, 1252	DMSO-d <sub>6</sub> : 10.02 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.77 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.23 (1H, d, J=7.4 Hz)	300.0<
264	3064, 1647, 1616, 1597, 1497, 1317, 814	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.72 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 6.44 (1H, d, J=7.8 Hz)	250.0<
265	3051, 1643, 1610, 1500, 1321, 700	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.13 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.7, 2.0 Hz), 7.38 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.26 (2H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.16 (1H, t, J=7.3 Hz), 3.88 (2H, s)	224.9- 226.6
266	3045, 1643, 1614, 1500, 1425, 1323, 802	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.19 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.63 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.8, 1.7 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.78~7.73 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=7.9, 4.8 Hz), 3.89 (2H, s)	255.0- 257.2
267	3053, 1647, 1603, 1500, 1323, 1221, 798	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.20 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.47~8.42 (3H, m), 8.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 7.36 (2H, d, J=5.9 Hz), 3.89 (2H, s)	300.0<



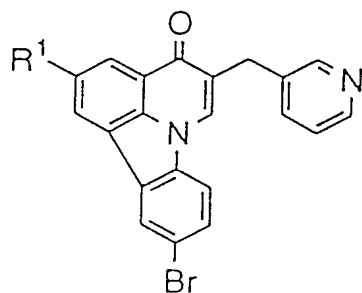
表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
268	3053, 1643, 1608, 1497, 1321, 802	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.07 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.6, 2.0 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.80 (2H, s), 3.69 (3 H, s)	199.9- 202.1
269	3271, 1579, 1502, 1323, 1219, 806	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.08 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.7, 1.9 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.76 (2H, s)	300.0<
270	3323, 1676, 1608, 1500, 1323, 808	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.84 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.6, 1.7 Hz), 7.45 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.82 (2 H, s), 1.99 (3H, s)	300.0<
271	3462, 3346, 1624, 1500, 1321, 864	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.7, 2.1 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.85 (2H, bs), 3.69 (2H, s)	300.0<
272	3055, 1614, 1498, 1468, 1335, 1298, 1225	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.30 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.64~8.58 (2 H, m), 8.40~8.39 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.8, 4.9 Hz), 3.91 (2H, s)	311.3 (分解)
273	3336, 1637, 1579, 1558, 1508, 1489, 1311	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.04 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.42~8.35 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.3, 4.9 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 5.42~5.36 (2H, m), 3.88 (2H, s)	307.1 (分解)
274	1593, 1560, 1475, 1321, 1265, 1215	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.82 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.62~8.60 (2H, m), 8.42~8.36 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.77~7.74 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.3, 4.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 3.88 (2H, s)	343.4 (分解)

表5 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (*: 300MHz, 無印270MHz)	融点 (°C)
275	3307, 3082, 1647, 1585, 1495, 1309, 1190	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.81 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.01 (1H, d, J=1.8Hz), 7.96 (1H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.37 (1H, d, J=7.8Hz)	300.0<
276	1647, 1605, 1576, 1502, 1329, 1275, 1236	DMSO-d <sub>6</sub> : 9.12 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.39~8.35 (2H, m), 8.06~7.93 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78~7.75 (2H, m), 7.31~7.29 (1H, m), 3.89 (2H, s), 2.60 (3H, s)	195.8- 196.1
277	1643, 1601, 1502, 1323, 1273, 1242, 818	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.95 (1H, d, J=7.8Hz), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.42~8.40 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99~7.95 (1H, m), 7.83~7.75 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=7.8Hz), 2.62 (3H, s)	255.7- 258.9

表6

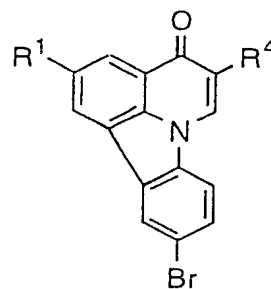


实施 番号	R <sup>1</sup>	实施 番号	R <sup>1</sup>
1	-OCH <sub>3</sub>	14	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
2	-OH	15	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> -
3	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	16	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	17	-OCH=CHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
5	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	18	
6	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	19	
7	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	20	
8	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	21	
9	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	22	
10	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	23	
11	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	24	
12	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	25	
13	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	26	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
		27	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
		28	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
		29	-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH
		30	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

表6(続き)

実施例 番号	R <sup>1</sup>
31	$-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$
32	$-\text{OCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
33	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$
34	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
35	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
36	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
37	$-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$
38	$-\text{OCOCH}_3$
39	$-\text{OCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$
40	$-\text{OCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
41	$-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
42	$-\text{OCH}_2\text{COC}(\text{CH}_3)_3$
43	$-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$
44	$-\text{OCH}_2\text{CON} \begin{array}{c} \text{---} \text{O} \end{array}$
45	$-\text{OCH}_2\text{CON} \begin{array}{c} \text{---} \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$
46	$-\text{OCH}_2\text{CON} \begin{array}{c} \text{---} \text{CO}_2\text{H} \end{array}$
47	$-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{OH}$

表7



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
48	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$
49	$-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$
50	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$
51	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
52	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
53	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
54		$-\text{CH}_3$
55	$-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$
56	$-\text{OCOCH}_3$	$-\text{CH}_3$
57	$-\text{OCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
58	$-\text{OCH}_3$	$-\text{H}$
59	$-\text{OH}$	$-\text{H}$
60	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{H}$

表 7(続き)

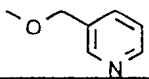
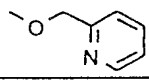
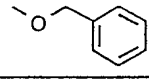
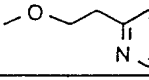
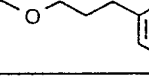
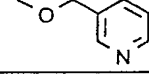
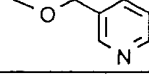
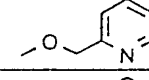
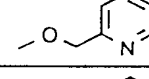
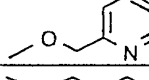
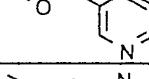
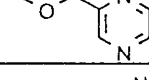
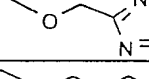
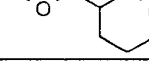
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
61	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{H}$
62	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
63	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{H}$
64		$-\text{H}$
65		$-\text{H}$
66		$-\text{H}$
67		$-\text{H}$
68		$-\text{H}$
69		$-\text{H}$
70		$-\text{H}$
71		$-\text{H}$
72		$-\text{H}$
73		$-\text{H}$
74		$-\text{H}$
75		$-\text{H}$
76		$-\text{H}$
77		$-\text{H}$

表 7(続き)

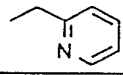
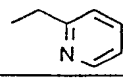
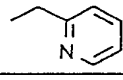
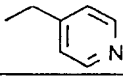
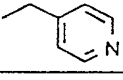
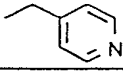
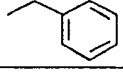
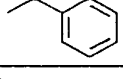
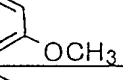
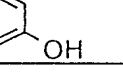
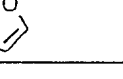
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
78	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{H}$
79	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$
80	$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$
81	$-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$
82	$-\text{OCOCH}_3$	$-\text{H}$
83	$-\text{OCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
84	$-\text{OCH}_3$	
85	$-\text{OH}$	
86	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
87	$-\text{OCH}_3$	
88	$-\text{OH}$	
89	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
90	$-\text{OCH}_3$	
91	$-\text{OH}$	
92	$-\text{OCH}_3$	
93	$-\text{OH}$	
94	$-\text{OCH}_3$	

表7(続き)

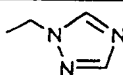
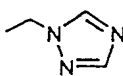
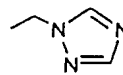
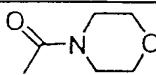
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
95	-OCH <sub>3</sub>	
96	-OH	
97	-OCOCH <sub>3</sub>	
98	-OCH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
99	-OCH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> H
100	-OCH <sub>3</sub>	

表8(続き)

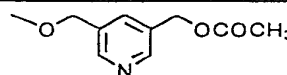
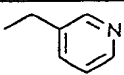
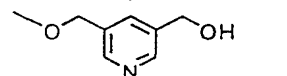
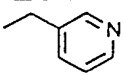
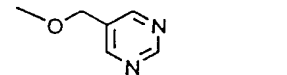
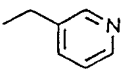
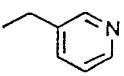
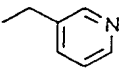
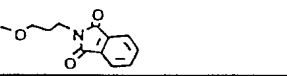
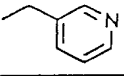
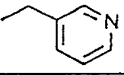
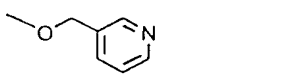
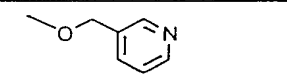
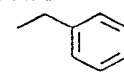
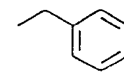
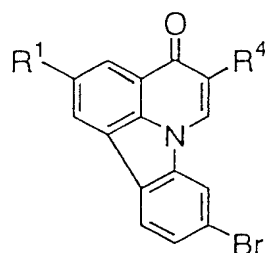
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
106		
107		
108		
109	-OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
110	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	
111		
112	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
113	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
114	-OH	-CH <sub>3</sub>
115		-CH <sub>3</sub>
116	-OCH <sub>3</sub>	-H
117	-OH	-H
118	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H
119	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-H
120		-H
121	-OCH <sub>3</sub>	
122	-OH	

表8



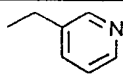
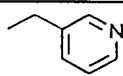
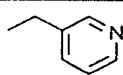
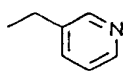
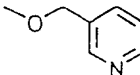
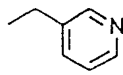
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
101	-OCH <sub>3</sub>	
102	-OH	
103	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
104	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
105		

表8(続き)

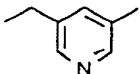
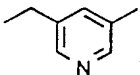
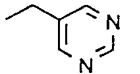
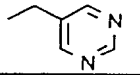
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
123	-OCH <sub>3</sub>	
124	-OH	
125	-OCH <sub>3</sub>	
126	-OH	

表9(続き)

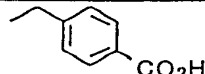
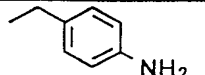
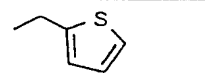
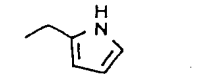
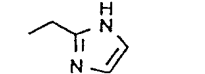
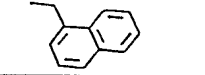
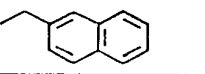
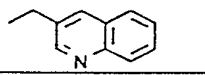
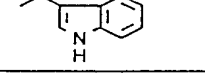
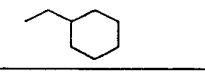
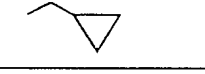
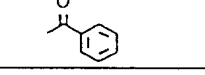
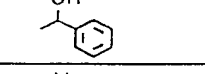
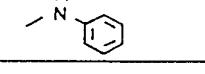
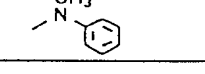
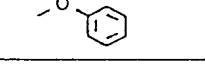
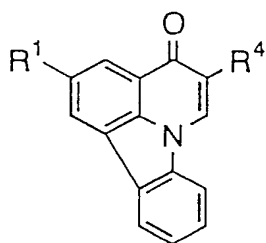
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
134	-H	
135	-H	
136	-H	
137	-H	
138	-H	
139	-H	
140	-H	
141	-H	
142	-H	
143	-H	
144	-H	
145	-H	
146	-H	
147	-H	
148	-H	
149	-H	
150	-H	-Br

表9



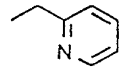
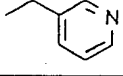
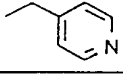
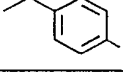
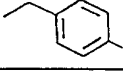
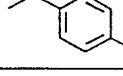
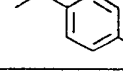
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
127	-H	
128	-H	
129	-H	
130	-H	
131	-H	
132	-H	
133	-H	

表9(続き)

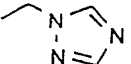
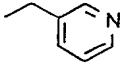
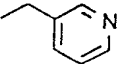
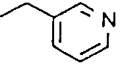
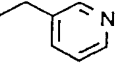
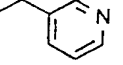
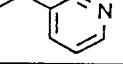
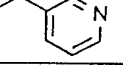
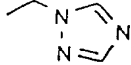
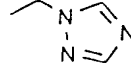
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
151	-H	-CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
152	-H	-CH <sub>3</sub>
153	-H	
154	-OCH <sub>3</sub>	
155	-OH	
156	-OCOCH <sub>3</sub>	
157	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
158	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
159	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
160	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
161	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
162	-OH	-CH <sub>3</sub>
163	-OCOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
164	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
165	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>3</sub>
166	-OCH <sub>3</sub>	
167	-OH	

表9(続き)

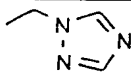
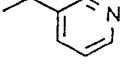
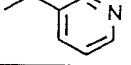
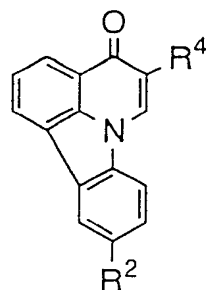
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
168	-OCOCH <sub>3</sub>	
169	-OCH <sub>3</sub>	-H
170	-OH	-H
171	-Cl	-H
172	-Cl	-CH <sub>3</sub>
173	-CN	-H
174	-CONH <sub>2</sub>	-H
175	-CO <sub>2</sub> H	-H
176	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
177	-CH <sub>2</sub> OH	-H
178	-Br	
179	-NH <sub>2</sub>	
180	-Br	-H
181	-NH <sub>2</sub>	-H
182	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
183	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H



表 10

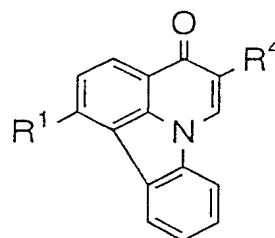


実施例 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
184	-Br	
185	-OCH <sub>3</sub>	
186	-OH	
187	-Br	-H
188	-OCH <sub>3</sub>	-H
189	-OH	-H
190	-Cl	-CH <sub>3</sub>
191	-Cl	
192	-Cl	
193	-Cl	-H
194	-COCH <sub>3</sub>	
195	-CO <sub>2</sub> H	
196	-COCH <sub>3</sub>	

表 10(続き)

実施例 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
197	-CO <sub>2</sub> H	
198		
199	-CH(OH)CH <sub>3</sub>	
200	-COCH <sub>3</sub>	-H
201	-CO <sub>2</sub> H	-H
202		-H

表 11



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
203	-OCH <sub>3</sub>	
204	-OH	
205	-OCOCH <sub>3</sub>	
206	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
207	-OCH <sub>3</sub>	-H

表 11(続き)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
208	-OH	-H
209	-OCOCH <sub>3</sub>	-H

表 13

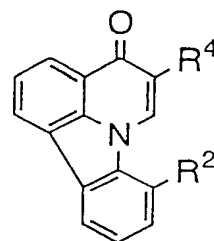
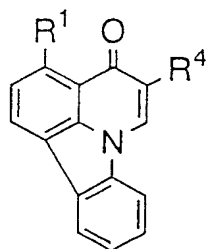


表 12



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
210	-OCH <sub>3</sub>	
211	-OH	
212	-OCOCH <sub>3</sub>	
213	-OCH <sub>3</sub>	-H
214	-OH	-H
215	-OCOCH <sub>3</sub>	-H

実施例 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
216	-OCH <sub>3</sub>	
217	-OH	
218	-OCOCH <sub>3</sub>	
219	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
220	-OCH <sub>3</sub>	-H
221	-OH	-H
222	-OCOCH <sub>3</sub>	-H
223	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

表 14

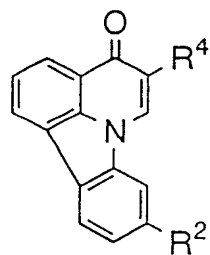
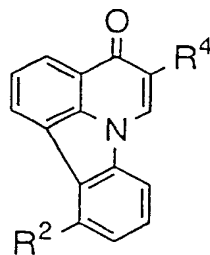


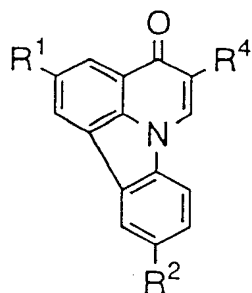
表 15



実施例 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
224	-OCH <sub>3</sub>	
225	-OH	
226	-OCOCH <sub>3</sub>	
227	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
228	-OCH <sub>3</sub>	-H
229	-OH	-H
230	-OCOCH <sub>3</sub>	-H
231	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

実施例 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
232	-OCH <sub>3</sub>	
233	-OH	
234	-OCOCH <sub>3</sub>	

表 16



実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
235	-OCH <sub>3</sub>	-F	
236	-OH	-F	
237	-OCOCH <sub>3</sub>	-F	
238	-OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-F	
239	-OCH <sub>3</sub>	-F	-H
240	-OH	-F	-H
241	-OCOCH <sub>3</sub>	-F	-H
242	-OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-F	-H
243	-OCH <sub>3</sub>	-Cl	
244	-OH	-Cl	
245	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Cl	
246	-OCH <sub>3</sub>	-Cl	-H
247	-OH	-Cl	-H

表16(続き)

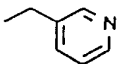
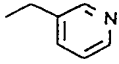
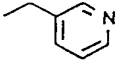
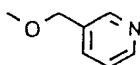
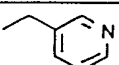
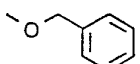
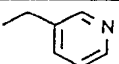
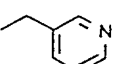
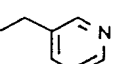
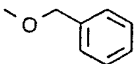
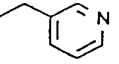
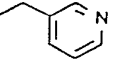
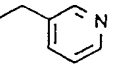
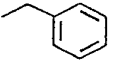
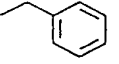
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
248	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
249	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
250	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
251		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
252		-OCH <sub>3</sub>	
253	-OH	-OCH <sub>3</sub>	
254	-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	
255		-OCH <sub>3</sub>	-H
256	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
257	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	
258	-OH	-OH	
259	-OCOCH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub>	
260	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	
261	-OH	-OH	
262	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
263	-OH	-OH	-H
264	-Cl	-Cl	-H

表16(続き)

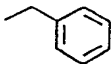
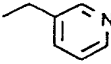
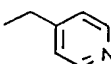
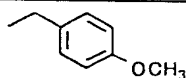
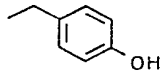
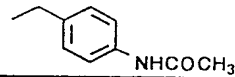
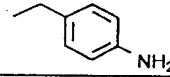
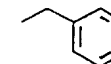
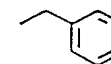
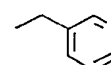
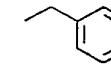
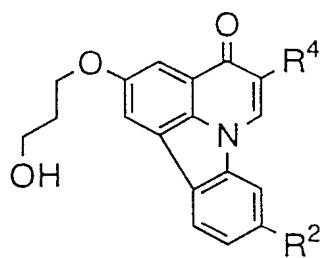
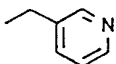
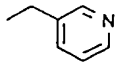
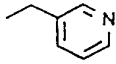
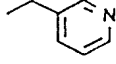
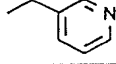
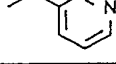
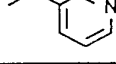
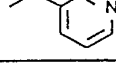

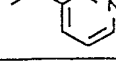
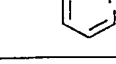
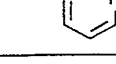
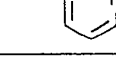
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
265	-Cl	-Cl	
266	-Cl	-Cl	
267	-Cl	-Cl	
268	-Cl	-Cl	
269	-Cl	-Cl	
270	-Cl	-Cl	
271	-Cl	-Cl	
272	-Cl	-NO <sub>2</sub>	
273	-Cl	-NH <sub>2</sub>	
274	-Cl	-OH	
275	-Cl	-OH	-H
276	-CH <sub>3</sub>	-Br	
277	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H

表 17



実施例 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
279	-Br	 · CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
280	-Br	 · HNO <sub>3</sub>
281	-Br	 · H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
282	-Br	 · HO <sub>2</sub> CCH=CHCO <sub>2</sub> H
283	-Cl	
284	-Cl	 · HCl
285	-Cl	 · CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
286	-F	
287	-F	 · CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
288	-H	
289	-CF <sub>3</sub>	
290	-CF <sub>3</sub>	 · HCl
291	-CF <sub>3</sub>	 · CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H

次に、本発明の化合物を含有する製剤例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

(製剤例 1 錠剤)

実施例 3 の化合物	1 0 0 g
乳糖	3 5 0 g
ポテト澱粉	1 2 0 g
ポリビニルアルコール	1 5 g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 g

上記成分を秤量した後、実施例 3 の化合物、乳糖、ポテト澱粉を均一に混合する。この混合物にポリビニルアルコールの水溶液を加え、湿式顆粒造粒法により顆粒を調製する。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混合した後、圧打錠して重量 3 0 0 m g の錠剤とする。

(製剤例 2 カプセル剤)

実施例 5 0 の化合物	5 0 g
乳糖	4 3 5 g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。混合物をカプセル封入器にて適当なハードカプセルに重量 3 0 0 m g ずつ充填し、カプセル剤とする。

(製剤例 3 注射剤)

実施例 1 0 5 の化合物	2 g
プロピレングリコール	2 0 0 g
注射用蒸留水	適量



上記成分を秤量した後、実施例 1 0 5 の化合物をプロピレングリコールに溶解する。注射用滅菌水を加えて全量を 1、0 0 0 m l とし、濾過滅菌後 1 0 m l アンプルに 5 m l ずつ分注し、熔封して注射剤とする。

(製剤例 4 坐剤)

実施例 1 1 0 の化合物	1 0 0 g
ポリエチレングリコール 1 5 0 0	1 8 0 g
ポリエチレングリコール 4 0 0 0	7 2 0 g

実施例 1 1 0 の化合物を乳鉢にて十分研磨して微細な粉末とした後、溶融法によって 1 g ずつの坐剤とする。

(製剤例 5 散剤)

実施例 5 1 の化合物	2 0 0 g
乳糖	7 9 0 g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、2 0 % 散剤とする。

産業上の利用可能性

本発明のピリドカルバゾール骨格を有する化合物は、極めて高い P D E タイプ V 酵素阻害選択性を有する。また、本発明の化合物は、動物モデルの試験で有効性を示し、また、毒性は極めて低く、副作用も少ないため、臨床あるいは動物においても医薬として有用であり、特に肺高血圧症、虚血性心疾患、または c G M P - P D E 阻害作用が有効な疾患の予防および／または治療効果を挙げることが期待される。

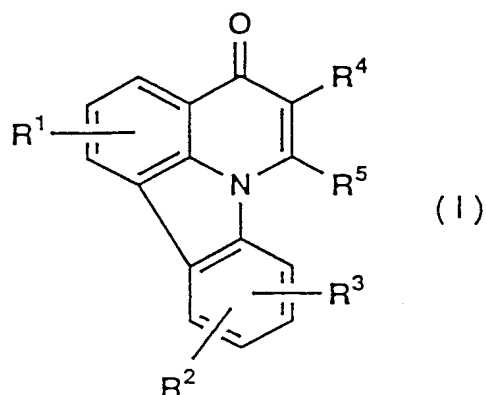
また、本発明の医薬組成物は、肺高血圧症、虚血性心疾患およびc G M P - P D E阻害作用が有効な疾患の治療または予防に有効である。肺高血圧症とは、肺高血圧を呈する様々な疾患の総称であり、慢性気管支炎、末梢気道病変、肺気腫、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺結核後遺症、びまん性間質性肺炎、びまん性細気管支炎、喘息、肺線維症、膠原病、肺血栓塞栓症、肺静脈閉塞症、肺血管炎および原発性肺高血圧症などおよびその進行した肺性心のような疾患が挙げられる。肺高血圧を呈する患者は、肺血管閉塞により、肺循環障害を起こしており、チアノーゼ、呼吸困難を生じる。動悸・胸痛をみることも多く咳症も多い。本発明の医薬組成物は上記のような各種症状に有効である。また、虚血性心疾患とは、ここでは各種原因により心臓における循環障害により生じた疾患の総称であり、労作性狭心症、安静狭心症、不安定狭心症、異型狭心症、急性心不全、慢性心不全、心筋梗塞、心臓浮腫、不整脈などが挙げられる。さらに、本発明の医薬組成物は、顕著にc G M Pを増やすことから、動脈硬化症、P T C A後の再狭窄等、血栓症（血管壁の外傷、動脈硬化、血管炎、血小板凝集などにより生じる血栓症）等にも使用できる。また、c G M P - P D E阻害作用が有効な疾患として、上記の他に、c G M Pの増加が有効と考えられる、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）、末梢循環障害、末梢血管疾患、脳循環障害（脳梗塞等）、脳機能障害、痴呆、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、高血圧症等にも使用できる。特に、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器

系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）に使用することできる。腎不全とは、様々な原因に基づく腎機能低下すなわち糸球体濾過量（GFR）の低下による病態および臨床諸症状である。また、慢性腎不全では一部の糸球体が硬化像を示すが、障害の少ない糸球体にも硬化が進行することで腎不全が進行すると考えられている。その結果、各種排泄物質の体内蓄積がすすみ、いわゆる尿毒症が生ずる。また、濃縮能の障害による多尿、夜間尿も認められる。腎不全時には不適當なNa、水負荷があるとGFR減少のため十分な代償ができず、浮腫、肺水腫、うっ血性心不全、高血圧などがみられる。本発明の医薬組成物は、上記のような各種症状にも有効である。

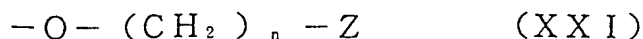
本発明の製造方法を用いると、極めて高い酵素阻害選択性を有するPDEタイプV阻害作用が発揮されるピリドカルバゾール骨格を有する化合物を製造することができる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記式 (I)



(式中、 $R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシー-1-プロペニル基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または下記式 (XXI)



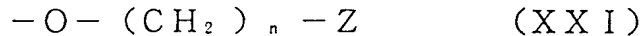
(式中、Zは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホルルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基を表し、nは1ないし6を表す)であり；R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、4-モルホルルアセチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または1個の炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖また

は分枝鎖のアルコキシ基であり； $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり； $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良いカルボキシル基、フェノキシ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、4-モルホルルカルボニル基、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1ないし2置換されていても良いベンジル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基であり； $R^5$  は、水素原子またはメチル基であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^5$  が同時に水素原子であるときは、 $R^4$  は、水素原子、ベンジル基、4-ジエチルアミノベンジル基またはフリルメチル基ではない。) で表される化合物、またはその塩。

2. 前記 $R^1$  の置換位置が2位であり、 $R^2$  の置換位置が9もしくは10位であり、 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 $R^3$  が水素原子である請求項1に記載の化合物、またはその塩。

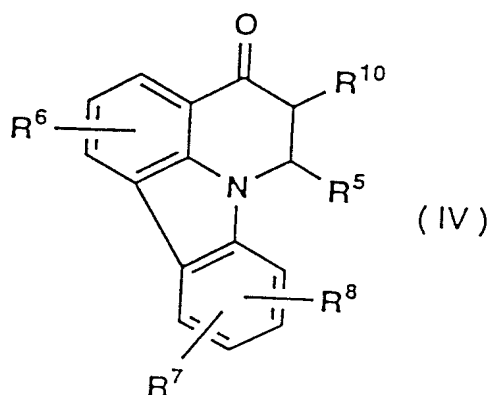
3. 前記  $R^4$  が、水素原子、炭素原子数 1 または 2 のアルキル基、ピリミジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基である請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその塩。

4. 前記  $R^1$  の置換位置が 2 位であり、 $R^1$  は、水酸基、または下記式 (XXI)



(式中、Z は、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、水酸基、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基を表し、n は 1 ないし 4 を表す。) であり； $R^2$  は、置換位置が 9 位のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり； $R^3$  は、水素原子であり； $R^4$  は、メチル基、ピリミジニルメチル基またはピリジルメチル基であり； $R^5$  は、水素原子である請求項 1 ないし 3 に記載の化合物、またはその塩。

5. 下記式 (IV)

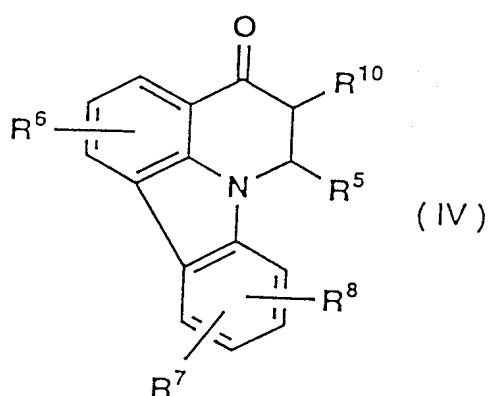


(式中、 $R^5$  は水素原子またはメチル基であり、 $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^7$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^8$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていて



も良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、フェノキシ基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。) で表される、前記式 (I) の化合物またはその塩の合成のために有用な化合物またはその塩。

#### 6. 下記式 (IV)



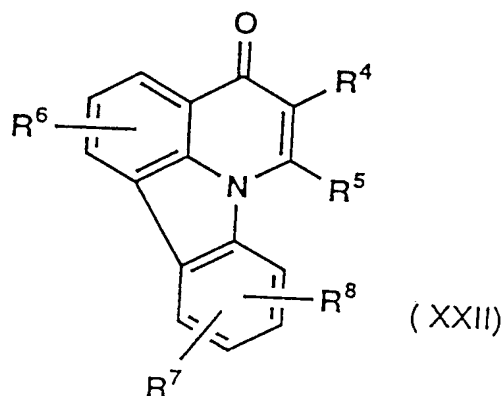
(式中、 $R^5$  は水素原子またはメチル基であり、 $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシー-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^7$  は、水素原

子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^8$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、フェノキシ基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。) で表される化合物またはその塩を、必要に応じて、塩基性条件下、下記式 (XIX)

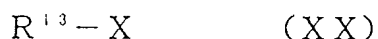


(式中、 $R^{12}$  は、水素原子、メチル基、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基で 1 ないし 2 置換されていても良いフェニル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で置換されていても良いピリジル基、モルホルリル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、キノリル基、インドリル基、ナフチル基を表す。) で表されるアルデヒド誘導体と反応させた後、脱水により生じたエノンの二重結合を環内に異性化した化合物もしくはそのままの化合物に酸化反応を

行うか、フェノール、アニリン、N-メチルアニリン、トリアゾール、イミダゾール、モルホリン等と反応させた後、酸化反応を行うか、または、酸化反応により得られた下記式 (XXI I)

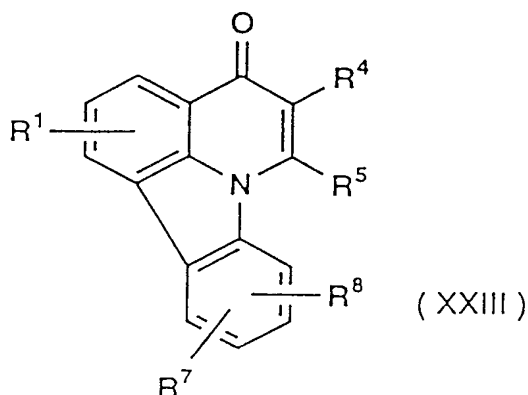


(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物へ誘導するか、適当な置換基変換を行うか、必要に応じて  $R^6$  の脱保護を行い、下記式 (XX)

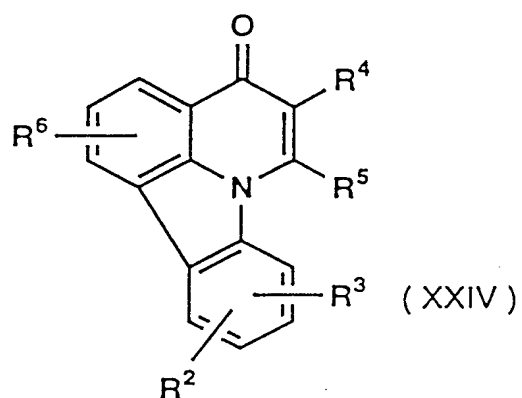


(式中、Xはハロゲン原子、 $R^{13}$ は、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、3-カルボキシー-1-プロペニル基、2, 2-ジエトキシエチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイル基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニル基、または基： $-(CH_2)_n-Z$  (Zは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていてもよいカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されて

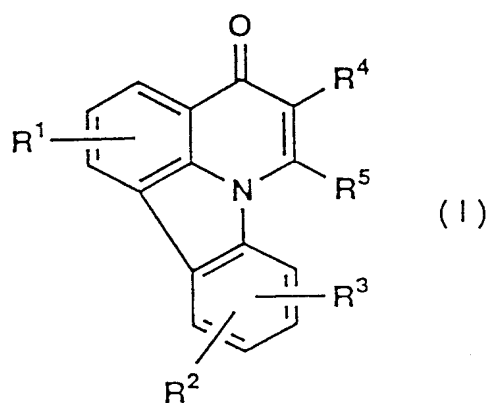
いても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、1 個のカルボキシ基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基であり、n は 1 から 6 を表す) を表す) で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させて下記式 (XXIII)



(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物を得て、適当な置換基変換を行うか、上記式 (XXIII) で表される化合物から適当な置換基変換を行い、下記式 (XXIV)

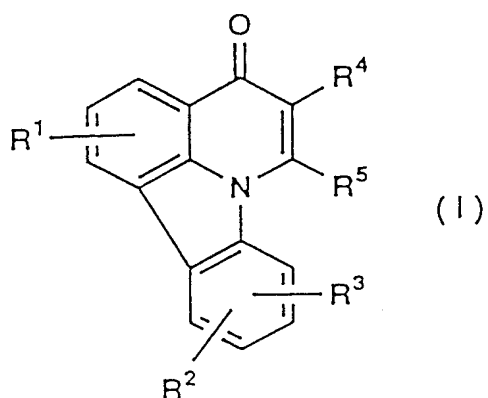


(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物を得てから必要に応じて  $R^6$  の脱保護を行い、上記式 (X X) で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させることによる、下記式 (I)

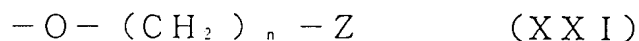


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物、またはその塩の製造方法。

7. 下記式 (I)



(式中、 $R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシー-1-プロペニル基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または下記式 (XXI)



(式中、 $Z$  は、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカ

ルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、1 個のカルボキシル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基を表し、n は 1 ないし 6 を表す) であり； $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、4-モルホリルアセチル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 1 個の炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり； $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり； $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良いカルボキ

シル基、フェノキシ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、4-モルホルルカルボニル基、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1ないし2置換されていても良いベンジル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基であり；R<sup>5</sup>は、水素原子またはメチル基であり；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>が同時に水素原子であるときは、R<sup>4</sup>は、水素原子、ベンジル基、4-ジエチルアミノベンジル基またはフリルメチル基ではない。)で表される化合物、またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする肺高血圧症の予防剤または治療剤。

8. 前記式(I)で表される化合物、またはその塩を含有することを特徴とするサイクリックGMP-ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防剤または治療剤。

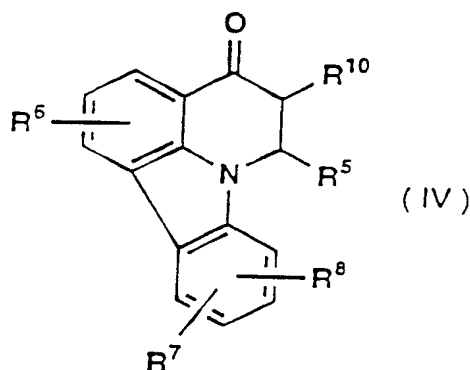
9. 請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬。



[1999年3月24日(24.03.99)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲5は補正された；他の請求の範囲は変更なし。(2頁)]

も良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、フェノキシ基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。また、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ が同時に水素原子であり、 $R^7$ 、 $R^8$ のいずれか一方が水素原子である時、他方が水素原子もしくは塩素原子ではない。)で表される、前記式(I)の化合物またはその塩の合成のために有用な化合物またはその塩。

#### 6. 下記式(IV)



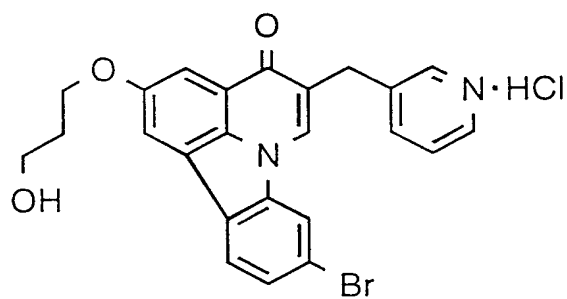
(式中、 $R^5$ は水素原子またはメチル基であり、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、炭素

原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルコキシ基を表し； $R^1$  は、水素原

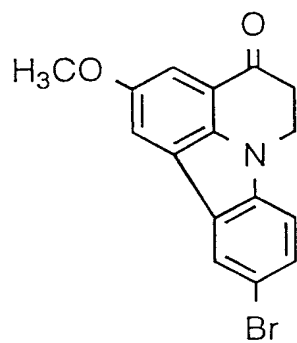
## 条約 19 条の規定に基づく補正書の簡単な説明

特許協力条約第 19 条により請求の範囲 5 項を減縮する補正をいたしました。この補正は国際調査報告に挙げられた特定の化合物を請求の範囲 5 項から削除するものであり、出願時における国際出願の開示の範囲を超えるものではありません。

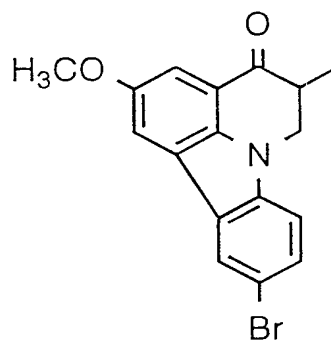
Fig. 1



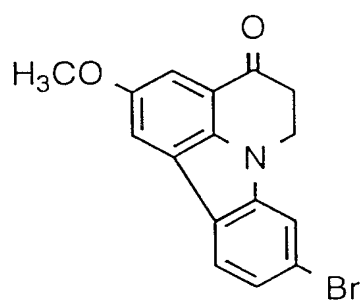
实施例278



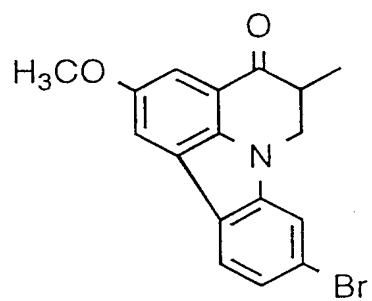
实施例1、工程3



实施例48、工程2

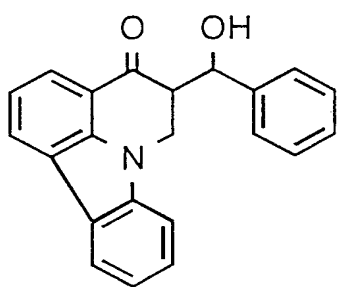


实施例101、工程6

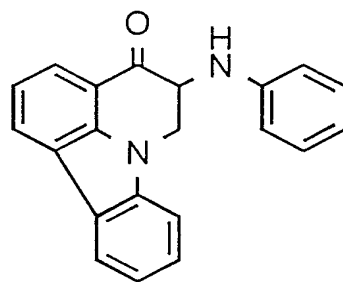


实施例113、工程2

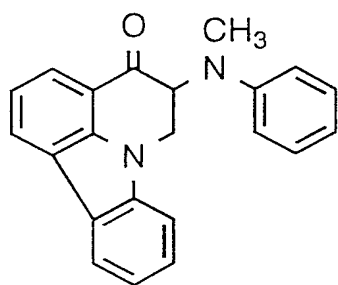
Fig. 2



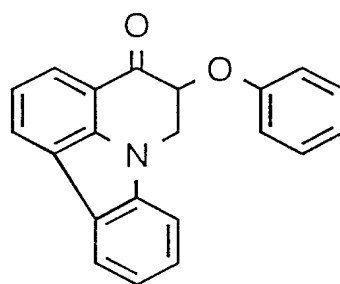
实施例145、工程1



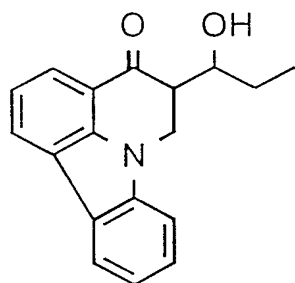
实施例147、工程1



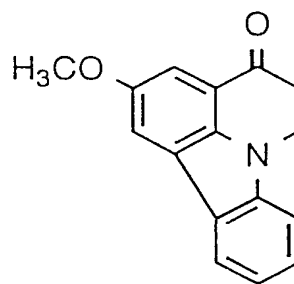
实施例148、工程1



实施例149、工程1

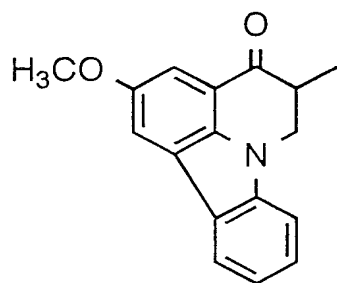


实施例151、工程1

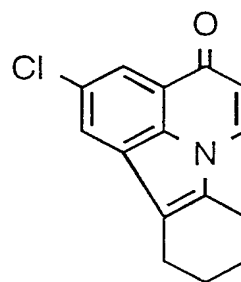


实施例154、工程1

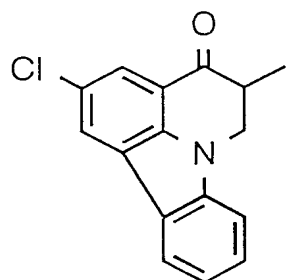
Fig. 3



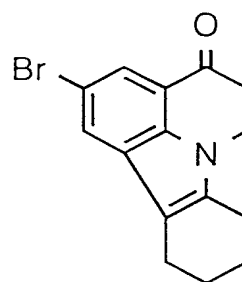
实施例161、工程1



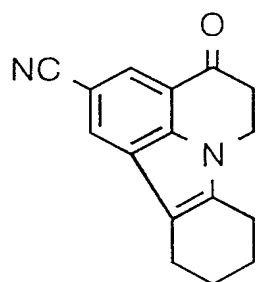
实施例171、工程3



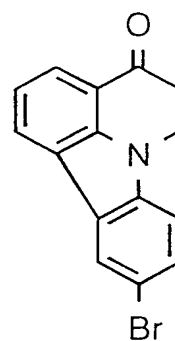
实施例172、工程1



实施例173、工程2

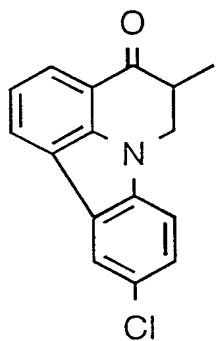


实施例173、工程3

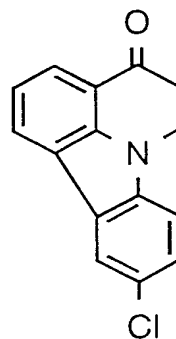


实施例184、工程1

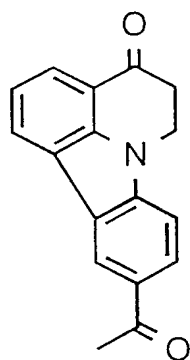
Fig. 4



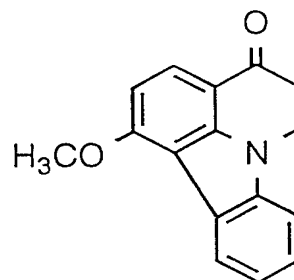
实施例190、工程1



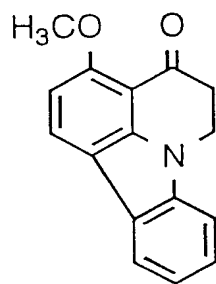
实施例193、工程1



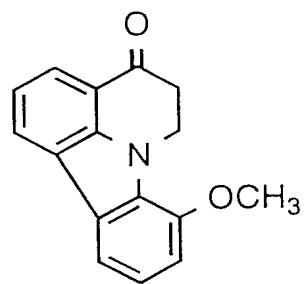
实施例194、工程1



实施例203、工程1

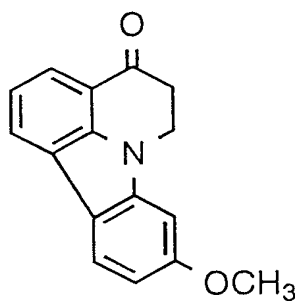


实施例210、工程1

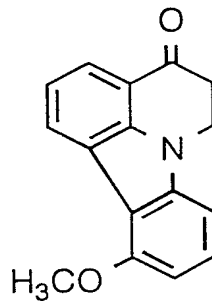


实施例216、工程1

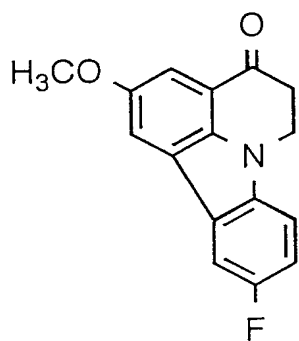
Fig. 5



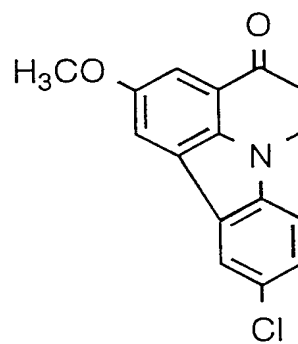
实施例224、工程1



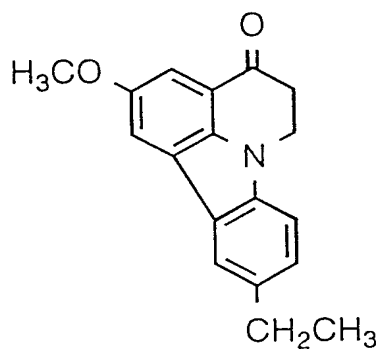
实施例232、工程1



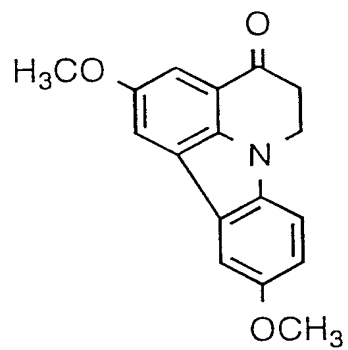
实施例235、工程4



实施例243、工程3



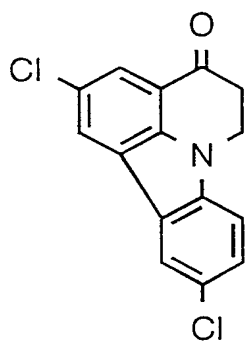
实施例248、工程4



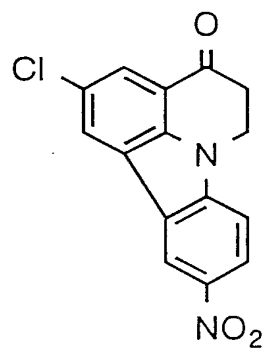
实施例257、工程1



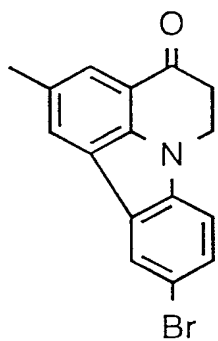
Fig. 6



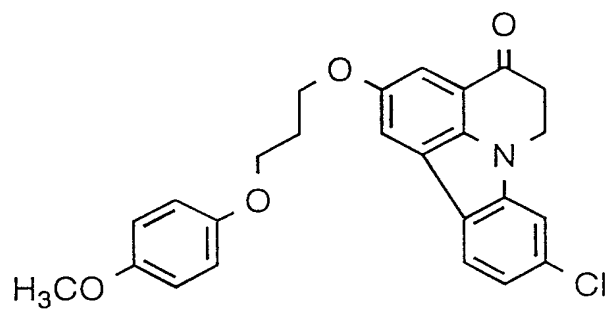
実施例265、工程2



実施例272、工程4



実施例276、工程4



実施例283、工程3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP 97/04307

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D471/04, A61K31/435, 31/44, 31/495, 31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D471/00-471/22, A61K31/435, 31/44, 31/495, 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO, 97/45427, A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), December 4, 1997 (04. 12. 97), Full text (Family: none)	1 - 9
X	Harter, H. et al., "Schmidt-reaction of tetrahydroquinolone derivatives.", Chimia, 1976, Vol. 30, No. 2, pages 50-52	5
X	El-Ahl, A. et al., "A facile and convenient synthesis of substituted tetrazole derivatives from ketones or $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones.", Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 40, pages 7337-7340	5
A	Henry R. et al., "4-Oxo-5,6-dihydro-4H-pirido(3,2,1-jk)carbazole and its Aralkylidene Derivatives.", J. Org. Chem., 1959, Vol. 24, pages 324-327	1 - 9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 12, 1998 (12. 02. 98)

Date of mailing of the international search report

February 24, 1998 (24. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C 07 D 4 7 1 / 0 4, A 6 1 K 3 1 / 4 3 5, 3 1 / 4 4, 3 1 / 4 9 5, 3 1 / 5 0 5

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2, A 6 1 K 3 1 / 4 3 5, 3 1 / 4 4, 3 1 / 4 9 5, 3 1 / 5 0 5

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E	WO, 97/45427, A1 (持田製薬株式会社), 4, 12月, 1997 (04.12.97), 全文 (ファミリーなし)	1-9
X	Harter, H. et al, "Schmidt-reaction of tetrahydroquinolone derivatives.", Chimia, 1976, Vol.30, No.2, pages 50-52	5
X	El-Ahl, A. et al, "A facile and convenient synthesis of substituted tetrazole derivatives from ketones or $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones.", Tetrahedron Letters, 1995, Vol.36, No.40, pages 7337-7340	5
A	Henry R. et al, "4-Oxo-5,6-dihydro-4H-pirido[3,2,1-jk]carbazole and its Aralkylidene Derivatives.", J. Org. Chem., 1959, Vol.24, pages 324- 327	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.02.98

国際調査報告の発送日

24.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎



4C

9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3453